

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

**Defective images within this document are accurate representations of
the original documents submitted by the applicant.**

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORLED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT/JP99/03776

09/743393

06.08.99

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 20 AUG 1999

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1998年 7月14日

出 願 番 号
Application Number:

平成10年特許願第213452号

出 願 人
Applicant(s):

小野薬品工業株式会社

ESK

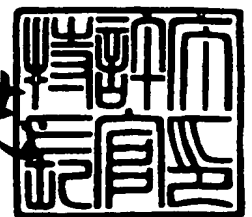
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 7月 8日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

山 建 志



出証番号 出証特平11-3048500

【書類名】 特許願

【整理番号】 ONP2741

【提出日】 平成10年 7月14日

【あて先】 特許庁長官 伊佐山 建志 殿

【国際特許分類】 C07K 5/00

【発明の名称】 アミノ酸誘導体

【請求項の数】 1

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3-1-1 小野薬品工業株式会社 水無瀬研究所内

【氏名】 世古 卓哉

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3-1-1 小野薬品工業株式会社 水無瀬研究所内

【氏名】 加藤 仁

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【郵便番号】 541

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町 2丁目 1番 5号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 上野 利雄

【代理人】

【識別番号】 100081086

【郵便番号】 103

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町 2丁目 2番 6号 堀口第2ビル 7階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 大家 邦久

【電話番号】 03(3669)7714

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日 1990年 9月 2日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
氏 名 小野薬品工業株式会社

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

【書類名】

職権訂正データ

【訂正書類】

特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000185983

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

【氏名又は名称】

小野薬品工業株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100081086

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第
2ビル7階 大家特許事務所

【氏名又は名称】

大家 邦久

【代理人】

申請人

【識別番号】

100088719

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第
2ビル7階 大家特許事務所

【氏名又は名称】

千葉 博史

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

【代理人】

【識別番号】 100088719

【郵便番号】 103

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 千葉 博史

【電話番号】 03(3669)7714

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

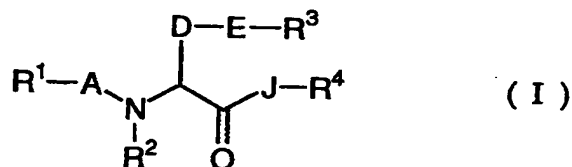
【書類名】 明細書

【発明の名称】 アミノ酸誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



【式中、

R¹は、

- 1) フェニル基、
- 2) C 3～8 シクロアルキル基、
- 3) ヘテロ環基、
- 4) フェニル基、C 3～8 シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された C 1～4 アルキル基、
- 5) フェニル基、C 3～8 シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された C 1～4 アルコキシ基、または
- 6) フェニル基、C 3～8 シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された C 2～4 アルケニル基を表わし (ただし、R¹基中のすべてのフェニル基、C 3～8 シクロアルキル基、およびヘテロ環基は以下の (i)～(xii) から選択される 1 個の基で必ず置換されており、さらに (i)～(xxiii) から選択される 1～3 個の基で置換されてもよい:

(i) オキソ基、

(ii) C 5～8 アルキル基、

(iii) -COO-R⁵基 (基中、R⁵は水素原子、C 5～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基、または 1～3 個のハロゲン原子で置換された C 1～4 アルキル基を表わす。)、

(iv) - (C 1~4 アルキレン) - COOR⁶ 基 (基中、R⁶ は水素原子、C 1~8 アルキル基、C 2~8 アルケニル基、または 1~3 個のハロゲン原子で置換された C 1~4 アルキル基を表わす。)、

(v) - CO-R⁷ 基 (基中、R⁷ は C 5~8 アルキル基、C 2~4 アルケニル基、炭素環基、ヘテロ環基、または以下の (1) ~ (8) から選択される 1 個の基で置換された C 1~8 アルキル基を表わす；

(1) 炭素環基、

(2) ヘテロ環基、

(3) 水酸基、

(4) C 1~4 アルコキシ基、

(5) -OCO- (C 1~4 アルキル) 基、

(6) -O- (C 1~4 アルキレン) -O- (C 1~4 アルキル) 基、

(7) NR⁸R⁹ 基 (基中、R⁸ および R⁹ はそれぞれ独立して、水素原子または C 1~4 アルキル基を表わす。)、

(8) ハロゲン原子。

)、

(vi) - (C 1~4 アルキレン) - CO-R¹⁰ 基 (基中、R¹⁰ は C 1~8 アルキル基、C 2~4 アルケニル基、炭素環基、ヘテロ環基、または以下の (1) ~ (8) から選択される 1 個の基で置換された C 1~8 アルキル基を表わす；

(1) 炭素環基、

(2) ヘテロ環基、

(3) 水酸基、

(4) C 1~4 アルコキシ基、

(5) -OCO- (C 1~4 アルキル) 基、

(6) -O- (C 1~4 アルキレン) -O- (C 1~4 アルキル) 基、

(7) NR¹¹R¹² 基 (基中、R¹¹ および R¹² はそれぞれ独立して、水素原子または C 1~4 アルキル基を表わす。)、

(8) ハロゲン原子。

)、

(vii) $-\text{CO}-\text{CO}-\text{R}^{13}$ 基、

(viii) $-\text{CO}-(\text{C}1\sim4\text{アルキレン})-\text{CO}-\text{R}^{14}$ 基、

(ix) $-\text{SO}_2-\text{R}^{15}$ 基 (各基中、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して、 $\text{C}1\sim8$ アルキル基、 $\text{C}2\sim4$ アルケニル基、炭素環基、ヘテロ環基、水酸基、 $\text{C}1\sim4$ アルコキシ基、以下の (1) ~ (8) から選択される 1 個の基で置換された $\text{C}1\sim8$ アルキル基を表わす；

(1) 炭素環基、

(2) ヘテロ環基、

(3) 水酸基、

(4) $\text{C}1\sim4$ アルコキシ基、

(5) $-\text{OCO}-(\text{C}1\sim4\text{アルキル})$ 基、

(6) $-\text{O}-(\text{C}1\sim4\text{アルキレン})-\text{O}-(\text{C}1\sim4\text{アルキル})$ 基、

(7) $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 基 (基中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して、水素原子または $\text{C}1\sim4$ アルキル基を表わす。)、

(8) ハロゲン原子。

)、

(x) $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ 基 (基中、 R^{18} は水素原子または 1 個のフェニル基で置換されていてもよい $\text{C}1\sim4$ アルキル基を表わし、 R^{19} は $\text{C}1\sim8$ アルキル基または $\text{C}2\sim4$ アルケニル基を表わす。)、

(xi) 以下の (1) ~ (7) から選択される 1 ~ 2 個の基で置換された $\text{C}1\sim8$ アルキル基；

(1) 水酸基、

(2) $\text{C}1\sim4$ アルコキシ基、

(3) $-\text{O}-(\text{C}1\sim4\text{アルキレン})-\text{O}-(\text{C}1\sim4\text{アルキル})$ 基、

(4) テトラヒドロピラン-2-イルオキシ基、

(5) $-\text{SR}^{20}$ 基 (基中、 R^{20} は水素原子または $\text{C}1\sim4$ アルキル基を表わす。)、

(6) ハロゲン原子、

(7) $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 基 (基中、 R^{21} および R^{22} はそれぞれ独立して、水素原子

または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) 。

) 、

(xii) 水酸基、

(xiii) C 1 ~ 4 アルキル基、

(xiv) C 1 ~ 4 アルコキシ基、

(xv) フェニル基、

(xvi) フェノキシ基、

(xvii) ベンジルオキシ基、

(xviii) $-SR^{23}$ 基 (基中、 R^{23} は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) 、

(xix) C 2 ~ 5 アシル基、

(xx) ハロゲン原子、

(xxi) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基、

(xxii) ニトロ基、

(xxiii) $-NR^{24}R^{25}$ 基 (基中、 R^{24} および R^{25} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、または C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基を表わすか、または R^{24} と R^{25} は結合している窒素原子と一緒にあって、別の 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含む 5 ~ 7 員の飽和ヘテロ環を表わしてもよい。))

A は、単結合、 $-CO-$ 基または $-SO_2-$ 基を表わし、

R^2 は、水素原子、または 1 個のフェニル基で置換されてもよい C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、

D は、C 1 ~ 4 アルキレン基、または C 2 ~ 4 アルケニレン基を表わし、

E は、

1) $-COO-$ 基、

2) $-OCO-$ 基、

3) $-CONR^{26}-$ 基 (基中、 R^{26} は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) 、

4) $-NR^{27}CO-$ 基 (基中、 R^{27} は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表

わす。)、

5) -O-基、

6) -S-基、

7) -SO-基、

8) -SO₂-基、

9) -NR²⁸-基 (基中、R²⁸は水素原子、またはC 1~4 アルキル基を表わす。)、

10) -CO-基、

11) -SO₂NR²⁹-基 (基中、R²⁹は水素原子、またはC 1~4 アルキル基を表わす。)、または

12) -NR³⁰SO₂-基 (基中、R³⁰は水素原子、またはC 1~4 アルキル基を表わす。)を表わし、

R³は、

1) 炭素環基、

2) ヘテロ環基、または

3) 炭素環基、またはヘテロ環基で置換されたC 1~4 アルキル基を表わし (ただし、R³基中のすべての炭素環基、およびヘテロ環基は以下の(i)~(xi)から選択される1~3個の基で置換されてもよい:

(i) C 1~4 アルキル基、

(ii) C 1~4 アルコキシ基、

(iii) フェニル基、

(iv) フェノキシ基、

(v) ベンジルオキシ基、

(vi) -SR³¹基 (基中、R³¹は水素原子、またはC 1~4 アルキル基を表わす。)、

(vii) C 2~5 アシル基、

(viii) ハロゲン原子、

(ix) C 1~4 アルコキシカルボニル基、

(x) ニトロ基、

(xi) $-NR^{32}R^{33}$ 基 (基中、 R^{32} および R^{33} はそれぞれ独立して、水素原子、C1~4アルキル基、またはC1~4アルコキシカルボニル基を表わすか、または R^{32} と R^{33} は結合している窒素原子と一緒にあって、別の1個の窒素原子または1個の酸素原子を含む5~7員の飽和ヘテロ環を表わしてもよい。))、

Jは、

1) $-O-$ 基、または

2) $-NR^{34}-$ 基 (基中、 R^{34} は水素原子、1個のフェニル基で置換されてもよいC1~4アルキル基、 $NR^{35}R^{36}$ 基 (基中、 R^{35} および R^{36} はそれぞれ独立して、水素原子、またはC1~4アルキル基を表わす。)、水酸基、C1~4アルコキシ基、 $-(C1~4アルキレン)-OH$ 、 $-(C1~4アルキレン)-O-$ (C1~4アルキル)基、または $-(C1~4アルキレン)-O-(C2~5アシル)$ 基を表わす。)、

3) $-NR^{37}-NR^{38}-$ 基 (基中、 R^{37} および R^{38} はそれぞれ独立して、水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC1~4アルキル基を表わす。)、

4) $-NR^{39}-(C1~4アルキレン)-NR^{40}-$ 基 (基中、 R^{39} および R^{40} はそれぞれ独立して、水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC1~4アルキル基を表わす。)、

5) $-NR^{41}-(C1~4アルキレン)-O-$ 基 (基中、 R^{41} は水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC1~4アルキル基を表わす。)、または

6) $-NR^{42}-(C1~4アルキレン)-S-$ 基 (基中、 R^{42} は水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC1~4アルキル基を表わす。)を表わし、

R^4 は R^{4-1} または R^{4-2} を表わし、

R^{4-1} は、

1) C1~8アルキル基、

2) 炭素環基、

3) ヘテロ環基、

4) 下記 (i) ~ (v) から選択される 1 ~ 3 個の基で置換された C 1 ~ 8 アルキル基;

(i) 炭素環基、

(ii) ヘテロ環基、

(iii) COOR^{43} 基 (基中、 R^{43} は水素原子、または 1 個のフェニル基で置換された C 1 ~ 4 アルキル基 (基中、フェニルは C 1 ~ 4 アルコキシ基で置換されてもよい。))、

(iv) SR^{44} 基 (基中、 R^{44} は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

(v) OR^{45} 基 (基中、 R^{45} は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)) を表わし、

また、J が $-\text{NR}^{34}$ -基、 $-\text{NR}^{37}-\text{NR}^{38}$ -基、または $-\text{NR}^{39}-$ (C 1 ~ 4 アルキレン) $-\text{NR}^{40}$ -基を表わすとき、 R^{4-1} と R^{34} 、 R^{4-1} と R^{38} および R^{4-1} と R^{40} はそれぞれ結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環基を表わしてもよく (ただし、 R^{4-1} 基中のすべての炭素環基およびヘテロ環基、および R^{4-1} と R^{34} 、 R^{4-1} と R^{38} および R^{4-1} と R^{40} が結合している窒素原子と一緒にあって表わすヘテロ環基は以下の (i) ~ (xiii) から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい:

(i) C 1 ~ 4 アルキル基、

(ii) C 1 ~ 4 アルコキシ基、

(iii) $-\text{SR}^{46}$ 基 (基中、 R^{46} は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。))、

(iv) C 2 ~ 5 アシル基、

(v) ハロゲン原子、

(vi) C 1 ~ 4 アルコシカルボニル基、

(vii) ニトロ基、

(viii) $-\text{NR}^{47}\text{R}^{48}$ 基 (基中、 R^{47} および R^{48} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、または C 1 ~ 4 アルコシカルボニル基を表わす。))

(ix) 水酸基、

(x) $-(C1\sim4 \text{ アルキレン})-O-(C1\sim4 \text{ アルキル})$ 基
)、

R^{4-2} は $-L-M$ 基を表わし、

$-L-$ は、

1) $-$ 炭素環 $-$ 基、

2) $-$ ヘテロ環 $-$ 基、または

3) $-(C1\sim4 \text{ アルキレン})-(\text{炭素環またはヘテロ環})$ $-$ 基を表わし、

また、J が $-NR^{34}$ -基、 $-NR^{37}-NR^{38}$ -基、または $-NR^{39}-(C1\sim4 \text{ アルキレン})-NR^{40}$ -基を表わすとき、L と R^{34} 、L と R^{38} および L と R^{40} はそれぞれ結合している窒素原子と一緒にあって、 $-$ ヘテロ環 $-$ 基を表わしてもよく、

M は、

1) 炭素環基、

2) ヘテロ環基

3) 以下の (i) ~ (ii) から選択される 1 ~ 2 個の基で置換された $C1\sim4$ アルキル基；

(i) 炭素環基、

(ii) ヘテロ環基、

4) $-O-$ (炭素環またはヘテロ環) 基、

5) $-S-$ (炭素環またはヘテロ環) 基、

6) $-NR^{49}-(\text{炭素環またはヘテロ環})$ 基 (基中、 R^{49} は水素原子、または 1 個のフェニル基で置換されてもよい $C1\sim4$ アルキル基を表わす。)、

7) $-O-(C1\sim4 \text{ アルキレン})-(\text{炭素環またはヘテロ環})$ 基、

8) $-S-(C1\sim4 \text{ アルキレン})-(\text{炭素環またはヘテロ環})$ 基、

9) $-NR^{50}-(C1\sim4 \text{ アルキレン})-(\text{炭素環またはヘテロ環})$ 基 (基中、 R^{50} は水素原子、1 個のフェニル基で置換されてもよい $C1\sim4$ アルキル基、または 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されてもよい $C2\sim5$ アシル基を表わす。)

または

10) -CO- (炭素環またはヘテロ環) 基を表わし、
 また、LおよびM基中の炭素環基およびヘテロ環基、およびLとR³⁴、LとR³⁸
 およびLとR⁴⁰が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環は以下の
 (i) ~ (xiii) から選択される1~3個の基で置換されてもよい；

(i) C1~4 アルキル基、

(ii) C2~4 アルケニル基、

(iii) 水酸基、

(iv) C1~4 アルコキシ基、

(v) - (C1~4 アルキレン) -OH基、

(vi) - (C1~4 アルキレン) -O- (C1~4 アルキル) 基、

(vii) ハロゲン原子、

(viii) NR⁵¹R⁵²基 (基中、R⁵¹およびR⁵²はそれぞれ独立して、水素原子、
 C1~4 アルキル基、またはC1~4 アルコキシカルボニル基を表わすか、ま
 たはR⁵¹とR⁵²は結合している窒素原子と一緒に表わす、別の1個の窒素原子ま
 たは1個の酸素原子を含む5~7員の飽和ヘテロ環を表わしてもよい。)、

(ix) SR⁵³基 (基中、R⁵³は水素原子またはC1~4 アルキル基を表わす。
)、

(x) ニトロ基、

(xi) トリフルオロメチル基、

(xii) C1~4 アルコキシカルボニル基、

(xiii) オキシ基

(xiv) C2~5 アシル基。

)。]

で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

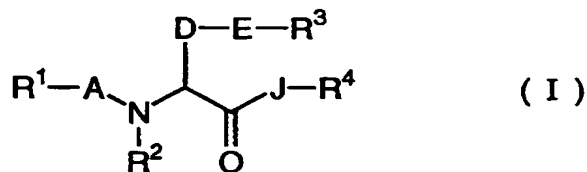
【発明の属する技術分野】

本発明は一般式 (I) で示されるアミノ酸誘導体、その製造方法、およびその
 誘導体を有効成分として含有する薬剤に関する。

さらに詳しくは、一般式 (I)

【0002】

【化2】



【0003】

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの水和物、それらの製造方法、およびそれらを有効成分として含有するN型カルシウムチャネル阻害剤に関する。

【0004】

【発明の背景および従来技術】

カルシウムイオンは細胞内伝達物質の一つとして知られており、細胞内でのカルシウム濃度の変化が引き金となって、様々な生理機能が発現することが示唆されている。細胞内カルシウム濃度が上昇する要因として、細胞外からのカルシウムイオンの流入が挙げられる。その流入の入り口に相当するのが膜電位依存性カルシウムチャネルである。膜電位依存性カルシウムチャネルは、膜電位の分極により開き、電気化学的勾配に従って細胞外のカルシウムイオンを選択的に流入させる。膜電位依存性カルシウムチャネルは、現在、N型、L型、P型、Q型、T型に分類されている。L型およびT型カルシウムチャネルは多種多様の組織に存在しているが、L型は特に平滑筋および心筋細胞に多く存在することが知られている。一方、N型およびP型カルシウムチャネルは主として、神経系に存在しており、種々の神経伝達物質の放出に関与している。この神経伝達物質は通常、神経終末のシナプス小胞に貯蔵されているが、情報伝達により神経の活動電位がシナプス前線維を伝導し神経終末に達すると、膜電位依存性カルシウムチャネルが活性化され、神経終末にカルシウムイオンが流入する。これにより、シナプス小胞がシナプス前膜に融合し、神経伝達物質が放出される。放出された神経伝達物

質はシナプス後膜の受容体に作用し、シナプス伝達に関与する。以上のことから、N型カルシウムチャネル阻害剤は神経伝達物質の大量放出によって引き起こされる種々の疾患に有用であると考えられるため、例えば、脳梗塞 (J Cereb Blood Flow Metab., Vol.17, 421-429, 1997)、一過性脳虚血発作、心臓手術後の脳脊髄障害、脊髄血管障害、ストレス性高血圧 (Science., 239, 57-61, 1988)、神経症、てんかん等の予防および/または治療薬、または痛みの治療薬 (例えば、急性痛、慢性痛、術後痛、癌性疼痛、神経痛、感染性疼痛等の痛み) (Pain., 60, 83-90, 1995) としても有用であると考えられる。

【0005】

N型カルシウムチャネル阻害剤としては、イモ貝の毒から単離された ω -コノトキシンGVIA、 ω -コノトキシンMVIIAが知られている。

しかし、これらの ω -コノトキシン類はペプチド化合物であるため、例えば、生体内への移行性等といった、種々の問題点が予想される。このため、これらの阻害剤を非ペプチド化、言い換えれば低分子化することが望まれており、以下に示すような低分子化合物の報告がいくつかされている。

【0006】

例えば、特開平8-217671号明細書には、一般式 (A)

【化3】



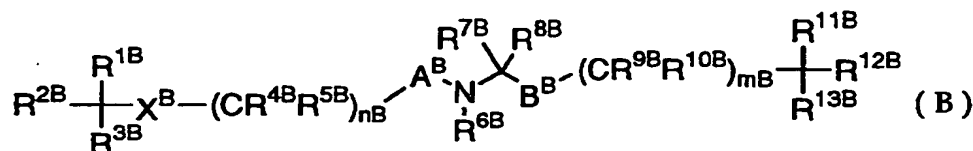
【0007】

(式中、 R^{1A} および R^{2A} は同一もしくは異なって、炭素数1乃至19個を有する直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または炭素数2乃至19個を有する直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基を示す。)で示されるグリシン誘導体およびその塩がN型カルシウムチャネル阻害剤である旨の開示がある。

【0008】

EP805147号明細書には、一般式 (B)

【化 4】



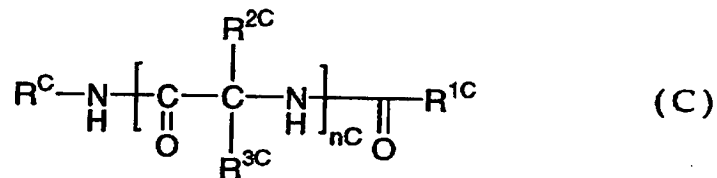
【0009】

(式中、 $\text{R}^{1\text{B}}$ はアルキルを表わし、 $\text{R}^{2\text{B}}$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを表わし、 $\text{R}^{3\text{B}}$ は水素原子、CNを表わし、 X^{B} は単結合または SO_2 を表わし、 $\text{R}^{4\text{B}}$ 、 $\text{R}^{5\text{B}}$ 、 $\text{R}^{6\text{B}}$ 、 $\text{R}^{8\text{B}}$ 、 $\text{R}^{9\text{B}}$ および $\text{R}^{10\text{B}}$ はそれぞれ水素原子またはアルキルを表わし、 A^{B} は CH_2 または $\text{Y}^{\text{B}}\text{CO}$ (基中、 Y^{B} は単結合を表わす。)を表わし、 $\text{R}^{7\text{B}}$ はアミノ酸のC- α 置換基またはそれらのエステルを表わし、 $\text{R}^{6\text{B}}$ および $\text{R}^{7\text{B}}$ は一緒になって、C1~4アルキルまたは水酸基で置換されていてもよいC3~5アルキレン、または $\text{CH}_2-\text{Z}^{\text{B}}-\text{CH}_2$ (基中、 Z^{B} はCO、S、SO、 SO_2 を表わす。)を表わし、 $\text{R}^{7\text{B}}$ および $\text{R}^{8\text{B}}$ は一緒になって、C1~4アルキルまたは水酸基で置換されていてもよいC3~5アルキレンを表わし、 B^{B} はCON($\text{R}^{21\text{B}}$)を表わし、 mB は0~2を表わし、 $\text{R}^{11\text{B}}$ は水素原子またはアルキルを表わし、 $\text{R}^{12\text{B}}$ は水素原子、アルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを表わし、 $\text{R}^{13\text{B}}$ はアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表わし、 $\text{R}^{12\text{B}}$ および $\text{R}^{13\text{B}}$ は一緒になってC3~8シクロアルキルを表わす。)で示される化合物、それらの塩またはそれらのエステルがカルシウムチャネル調節作用を有していることが記載されている(式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。)

【0010】

また、特開昭61-200950号明細書には、一般式(C)

1. 2.



【0 0 1 1】

(式中、 R^C および R^{1C} は、各々独立して少なくとも1つの電子吸引基もしくは少なくとも1つの電子供与基で置換された、または置換されない低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、 R^{2C} および R^{3C} は、各々独立して水素、または少なくとも1つの電子吸引基もしくは少なくとも1つの電子供与基で置換された、または置換されない低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、および n は1~4を意味する)で示される化合物またはその医薬上許容される塩が抗癌剤である旨の開示がある。

【0 0 1 2】

【発明の目的】

本発明者らは、N型カルシウムチャネルに対して阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、新規なアミノ酸誘導体が目的を達成することを見出した。

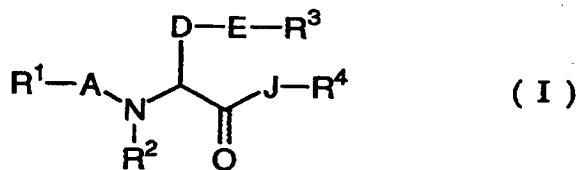
【0 0 1 3】

【発明の開示】

本発明は、

(1) 一般式 (I)

【化 6】



【0014】

[式中、

R^1 は、

- 1) フェニル基、
- 2) C3～8シクロアルキル基、
- 3) ヘテロ環基、
- 4) フェニル基、C3～8シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換されたC1～4アルキル基、
- 5) フェニル基、C3～8シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換されたC1～4アルコキシ基、または
- 6) フェニル基、C3～8シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換されたC2～4アルケニル基を表わし（ただし、 R^1 基中のすべてのフェニル基、C3～8シクロアルキル基、およびヘテロ環基は以下の(i)～(xii)から選択される1個の基で必ず置換されており、さらに(i)～(xxiii)から選択される1～3個の基で置換されてもよい：

(i) オキソ基、

(ii) C5～8アルキル基、

(iii) $-COO-R^5$ 基（基中、 R^5 は水素原子、C5～8アルキル基、C2～8アルケニル基、または1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～4アルキル基を表わす。）

(iv) $-(C1～4アルキレン)-COOR^6$ 基（基中、 R^6 は水素原子、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、または1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～4アルキル基を表わす。）

(v) $-CO-R^7$ 基（基中、 R^7 はC5～8アルキル基、C2～4アルケニル基、炭素環基、ヘテロ環基、または以下の(1)～(8)から選択される1個の基で置換されたC1～8アルキル基を表わす；

(1) 炭素環基、

(2) ヘテロ環基、

(3) 水酸基、

- (4) C1~4アルコキシ基、
- (5) -OCO- (C1~4アルキル) 基、
- (6) -O- (C1~4アルキレン) -O- (C1~4アルキル) 基、
- (7) NR⁸R⁹基 (基中、R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して、水素原子またはC1~4アルキル基を表わす。)、

(8) ハロゲン原子。

)、

(vi) - (C1~4アルキレン) -CO-R¹⁰基 (基中、R¹⁰はC1~8アルキル基、C2~4アルケニル基、炭素環基、ヘテロ環基、または以下の(1)~(8)から選択される1個の基で置換されたC1~8アルキル基を表わす；

(1) 炭素環基、

(2) ヘテロ環基、

(3) 水酸基、

(4) C1~4アルコキシ基、

(5) -OCO- (C1~4アルキル) 基、

(6) -O- (C1~4アルキレン) -O- (C1~4アルキル) 基、

(7) NR¹¹R¹²基 (基中、R¹¹およびR¹²はそれぞれ独立して、水素原子またはC1~4アルキル基を表わす。)、

(8) ハロゲン原子。

)、

(vii) -CO-CO-R¹³基、

(viii) -CO- (C1~4アルキレン) -CO-R¹⁴基、

(ix) -SO₂-R¹⁵基 (各基中、R¹³、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して、C1~8アルキル基、C2~4アルケニル基、炭素環基、ヘテロ環基、水酸基、C1~4アルコキシ基、以下の(1)~(8)から選択される1個の基で置換されたC1~8アルキル基を表わす；

(1) 炭素環基、

(2) ヘテロ環基、

(3) 水酸基、

- (4) C 1～4 アルコキシ基、
- (5) -OCO- (C 1～4 アルキル) 基、
- (6) -O- (C 1～4 アルキレン) -O- (C 1～4 アルキル) 基、
- (7) $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 基 (基中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して、水素原子または C 1～4 アルキル基を表わす。)、
- (8) ハロゲン原子。

)、

(x) -CONR¹⁸R¹⁹ 基 (基中、 R^{18} は水素原子または 1 個のフェニル基で置換されていてもよい C 1～4 アルキル基を表わし、 R^{19} は C 1～8 アルキル基または C 2～4 アルケニル基を表わす。)、

(xi) 以下の (1)～(7) から選択される 1～2 個の基で置換された C 1～8 アルキル基；

- (1) 水酸基、
- (2) C 1～4 アルコキシ基、
- (3) -O- (C 1～4 アルキレン) -O- (C 1～4 アルキル) 基、
- (4) テトラヒドロピラン-2-イルオキシ基、
- (5) -SR²⁰ 基 (基中、 R^{20} は水素原子または C 1～4 アルキル基を表わす。)、
- (6) ハロゲン原子、
- (7) $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 基 (基中、 R^{21} および R^{22} はそれぞれ独立して、水素原子または C 1～4 アルキル基を表わす。))。

)、

- (xii) 水酸基、
- (xiii) C 1～4 アルキル基、
- (xiv) C 1～4 アルコキシ基、
- (xv) フェニル基、
- (xvi) フェノキシ基、
- (xvii) ベンジルオキシ基、
- (xviii) -SR²³ 基 (基中、 R^{23} は水素原子、または C 1～4 アルキル基を

表わす。)、

(xix) C 2 ~ 5 アシル基、

(xx) ハロゲン原子、

(xxi) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基、

(xxii) ニトロ基、

(xxiii) $-NR^{24}R^{25}$ 基 (基中、 R^{24} および R^{25} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、または C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基を表わすか、または R^{24} と R^{25} は結合している窒素原子と一緒に、別の 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含む 5 ~ 7 員の飽和ヘテロ環を表わしてもよい。))

【0015】

A は、単結合、 $-CO-$ 基または $-SO_2-$ 基を表わし、

R^2 は、水素原子、または 1 個のフェニル基で置換されてもよい C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、

D は、C 1 ~ 4 アルキレン基、または C 2 ~ 4 アルケニレン基を表わし、

E は、

1) $-COO-$ 基、

2) $-OCO-$ 基、

3) $-CONR^{26}-$ 基 (基中、 R^{26} は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

4) $-NR^{27}CO-$ 基 (基中、 R^{27} は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

5) $-O-$ 基、

6) $-S-$ 基、

7) $-SO-$ 基、

8) $-SO_2-$ 基、

9) $-NR^{28}-$ 基 (基中、 R^{28} は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

10) $-CO-$ 基、

11) $-\text{SO}_2\text{NR}^{29}-$ 基 (基中、 R^{29} は水素原子、またはC1~4アルキル基を表わす。)、または

12) $-\text{NR}^{30}\text{SO}_2-$ 基 (基中、 R^{30} は水素原子、またはC1~4アルキル基を表わす。)) を表わし、

【0016】

R^3 は、

1) 炭素環基、

2) ヘテロ環基、または

3) 炭素環基、またはヘテロ環基で置換されたC1~4アルキル基を表わし (ただし、 R^3 基中のすべての炭素環基、およびヘテロ環基は以下の(i)~(xi)から選択される1~3個の基で置換されてもよい:

(i) C1~4アルキル基、

(ii) C1~4アルコキシ基、

(iii) フェニル基、

(iv) フェノキシ基、

(v) ベンジルオキシ基、

(vi) $-\text{SR}^{31}$ 基 (基中、 R^{31} は水素原子、またはC1~4アルキル基を表わす。)、

(vii) C2~5アシル基、

(viii) ハロゲン原子、

(ix) C1~4アルコキシカルボニル基、

(x) ニトロ基、

(xi) $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 基 (基中、 R^{32} および R^{33} はそれぞれ独立して、水素原子、C1~4アルキル基、またはC1~4アルコキシカルボニル基を表わすか、または R^{32} と R^{33} は結合している窒素原子と一緒にあって、別の1個の窒素原子または1個の酸素原子を含む5~7員の飽和ヘテロ環を表わしてもよい。))、

【0017】

Jは、

1) $-\text{O}-$ 基、または

2) $-NR^{34}$ -基 (基中、 R^{34} は水素原子、1個のフェニル基で置換されてもよいC1~4アルキル基、 $NR^{35}R^{36}$ 基 (基中、 R^{35} および R^{36} はそれぞれ独立して、水素原子、またはC1~4アルキル基を表わす。)、水酸基、C1~4アルコキシ基、 $-(C1~4アルキレン)-OH$ 、 $-(C1~4アルキレン)-O-(C1~4アルキル)$ 基、または $-(C1~4アルキレン)-O-(C2~5アシル)$ 基を表わす。)、

3) $-NR^{37}-NR^{38}$ -基 (基中、 R^{37} および R^{38} はそれぞれ独立して、水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC1~4アルキル基を表わす。)、

4) $-NR^{39}-(C1~4アルキレン)-NR^{40}$ 基 (基中、 R^{39} および R^{40} はそれぞれ独立して、水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC1~4アルキル基を表わす。)、

5) $-NR^{41}-(C1~4アルキレン)-O-$ 基 (基中、 R^{41} は水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC1~4アルキル基を表わす。)、または

6) $-NR^{42}-(C1~4アルキレン)-S-$ 基 (基中、 R^{42} は水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC1~4アルキル基を表わす。)を表わし、

【0018】

R^4 は R^{4-1} または R^{4-2} を表わし、

R^{4-1} は、

- 1) C1~8アルキル基、
- 2) 炭素環基、
- 3) ヘテロ環基、
- 4) 下記(i)~(v)から選択される1~3個の基で置換されたC1~8アルキル基；

(i) 炭素環基、

(ii) ヘテロ環基、

(iii) $COOR^{43}$ 基 (基中、 R^{43} は水素原子、または1個のフェニル基で置

換された C 1 ~ 4 アルキル基 (基中、フェニルは C 1 ~ 4 アルコキシ基で置換されてもよい。)、

(iv) SR^{44} 基 (基中、 R^{44} は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

(v) OR^{45} 基 (基中、 R^{45} は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) を表わし、

また、J が $-NR^{34}-$ 基、 $-NR^{37}-NR^{38}-$ 基、または $-NR^{39}-$ (C 1 ~ 4 アルキレン) $-NR^{40}-$ 基を表わすとき、 R^{4-1} と R^{34} 、 R^{4-1} と R^{38} および R^{4-1} と R^{40} はそれぞれ結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環基を表わしてもよく (ただし、 R^{4-1} 基中のすべての炭素環基およびヘテロ環基、および R^{4-1} と R^{34} 、 R^{4-1} と R^{38} および R^{4-1} と R^{40} が結合している窒素原子と一緒にあって表わすヘテロ環基は以下の (i) ~ (xiii) から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい:

(i) C 1 ~ 4 アルキル基、

(ii) C 1 ~ 4 アルコキシ基、

(iii) $-SR^{46}$ 基 (基中、 R^{46} は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

(iv) C 2 ~ 5 アシル基、

(v) ハロゲン原子、

(vi) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基、

(vii) ニトロ基、

(viii) $-NR^{47}R^{48}$ 基 (基中、 R^{47} および R^{48} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、または C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基を表わす。)

(ix) 水酸基、

(x) $-(C 1 ~ 4 \text{ アルキレン})-O-(C 1 ~ 4 \text{ アルキル})$ 基)、

【0019】

R^{4-2} は $-L-M$ 基を表わし、

-L-は、

- 1) -炭素環-基、
- 2) -ヘテロ環-基、または
- 3) -(C1~4アルキレン)- (炭素環またはヘテロ環)-基を表わし、
また、Jが-NR³⁴-基、-NR³⁷-NR³⁸-基、または-NR³⁹-(C1~4アルキレン)-NR⁴⁰-基を表わすとき、LとR³⁴、LとR³⁸およびLとR⁴⁰はそれぞれ結合している窒素原子と一緒にあって、-ヘテロ環-基を表わしてもよく、

【0020】

Mは、

- 1) 炭素環基、
- 2) ヘテロ環基
- 3) 以下の(i)~(ii)から選択される1~2個の基で置換されたC1~4アルキル基；
 - (i) 炭素環基、
 - (ii) ヘテロ環基、
- 4) -O- (炭素環またはヘテロ環) 基、
- 5) -S- (炭素環またはヘテロ環) 基、
- 6) -NR⁴⁹- (炭素環またはヘテロ環) 基 (基中、R⁴⁹は水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC1~4アルキル基を表わす。)、
- 7) -O- (C1~4アルキレン)- (炭素環またはヘテロ環) 基、
- 8) -S- (C1~4アルキレン)- (炭素環またはヘテロ環) 基、
- 9) -NR⁵⁰- (C1~4アルキレン)- (炭素環またはヘテロ環) 基 (基中、R⁵⁰は水素原子、1個のフェニル基で置換されてもよいC1~4アルキル基、または1~3個のハロゲン原子で置換されてもよいC2~5アシル基を表わす。)
または
- 10) -CO- (炭素環またはヘテロ環) 基を表わし、
また、LおよびM基中の炭素環基およびヘテロ環基、およびLとR³⁴、LとR³⁸およびLとR⁴⁰が結合している窒素原子と一緒にあって表わすヘテロ環は以下の

(i) ~ (xiii) から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい；

(i) C 1 ~ 4 アルキル基、

(ii) C 2 ~ 4 アルケニル基、

(iii) 水酸基、

(iv) C 1 ~ 4 アルコキシ基、

(v) - (C 1 ~ 4 アルキレン) - OH 基、

(vi) - (C 1 ~ 4 アルキレン) - O - (C 1 ~ 4 アルキル) 基、

(vii) ハロゲン原子、

(viii) $\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 基 (基中、 R^{51} および R^{52} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、または C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基を表わすか、または R^{51} と R^{52} は結合している窒素原子と一緒にあって、別の 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含む 5 ~ 7 員の飽和ヘテロ環を表わしてもよい。)、

(ix) SR^{53} 基 (基中、 R^{53} は水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

(x) ニトロ基、

(xi) トリフルオロメチル基、

(xii) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基、

(xiii) オキソ基

(xiv) C 2 ~ 5 アシル基。

)。]

で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物、

(2) 一般式 (I) で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する N 型カルシウムチャネル阻害剤、および

(3) 一般式 (I) で示されるアミノ酸誘導体およびそれらの水和物の製造方法に関する。

【0021】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキレン基およびアルケニレン基には直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれる。アルケニレン基中の二重結合は、E、Z お

よびE Z混合物であるものを含む。また、分岐鎖のアルキル基、アルコキシ基、アルキレン基およびアルケニレン基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体（光学異性体）も含まれる。

【0022】

一般式（I）中、C1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体を意味する。

一般式（I）中、C5～8アルキル基とは、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。

一般式（I）中、C1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。

【0023】

一般式（I）中、C3～8シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル基を意味する。

一般式（I）中、C1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン基およびこれらの異性体を意味する。

一般式（I）中、C1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体を意味する。

一般式（I）中、C2～4アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル基およびこれらの異性体を意味する。

【0024】

一般式（I）中、C2～8アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基およびこれらの異性体を意味する。

一般式（I）中、C2～4アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン基およびこれらの異性体を意味する。

一般式（I）中、C2～5アシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル基およびこれらの異性体を意味する。

【0025】

一般式(I)中、C1～4アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基およびこれらの異性体を意味する。

一般式(I)中、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を意味する。

一般式(I)中、 R^{24} と R^{25} 、 R^{32} と R^{33} 、および R^{51} と R^{52} が結合している窒素原子と一緒に表わす、別の1個の窒素原子または1個の酸素原子を含んでもよい5～7員の飽和ヘテロ環とは、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ペルヒドロアゼピンを意味する。

【0026】

一般式(I)中、炭素環基とは、C3～10の単環、二環式炭素環および架橋式炭素環を表わす。例えば、C3～10の単環、二環式炭素環および架橋式炭素環としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ペルヒドロナフタレン、インダン(ジヒドロインデン)、ペルヒドロインデン、ビスシクロペンタン、ビスシクロヘキサン、ビスシクロヘプタン(ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン)、ビスシクロヘプテン(ビスシクロ[2.2.1]ヘプター-2-エン)、ビスシクロオクタン、ビスシクロノナン、ビスシクロデカン、アダマンタン等が挙げられる。

【0027】

一般式(I)中、ヘテロ環基とは、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基を表わす。例えば、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基としては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジ

ン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトライソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ペルヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ペルヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ペルヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ペルヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ペルヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ペルヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ペルヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ペルヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ペルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ペルヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ペルヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサジン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、キヌクリジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフエン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、オキサテトラヒドロフラン、チアゾリジノン、チアゾリジンジオン等が挙げられる。

【0028】

一般式 (I) 中、 R^{4-1} と R^{34} 、 R^{4-1} と R^{38} 、 R^{4-1} と R^{40} 、 L と R^{34} 、 L と R^{38} および L と R^{40} が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基とは、1個の窒素原子を必ず含み、さらに1個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基を表わす。例えば、1個の窒素原子を必ず含み、さらに1個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基としては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロアゼピン、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ペルヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ペルヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ペルヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ペルヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ペルヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ペルヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ペルヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ペルヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ペルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ペルヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ペルヒドロベンゾイミダゾール、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、インドール、イソインドール、インダゾール、ベンゾイミダゾール等が挙げられる。

【0029】

R^1 として好ましくは、C1～8アルコキシ基、フェニル基、C3～8シクロアルキル基、ヘテロ環基、またはフェニル基、C3～8シクロアルキル基またはヘテロ環基で置換されたC1～4アルキル基であり、より好ましくはヘテロ環基

である。

【0030】

Aとしては、好ましくは単結合または-CO-基であり、より好ましくは-CO-基である。

Eとしては、好ましくは-COO-基、-O-基、-S-基、-SO-基、または-SO₂-基であり、より好ましくは-S-基である。

R³基によって表わされる炭素環基、およびC1~4アルキル基の置換基である炭素環基としては、好ましくはシクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカンで表わされるC3~10シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロペンタン、シクロヘキサンである。

【0031】

Jとしては、好ましくは-NR³⁴-基（基中、R³⁴は前記と同じ意味を表わす。）または-NR³⁹-(C1~4アルキレン)-NR⁴⁰-基であり、より好ましくは-NR³⁴-基である。

R⁴としては、好ましくは炭素環基、ヘテロ環基、または炭素環基またはヘテロ環基で置換されたC1~8アルキル基である。

【0032】

【塩】

本発明においてはすべての非毒性塩を包含する。

例えば、一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ペンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

【0033】

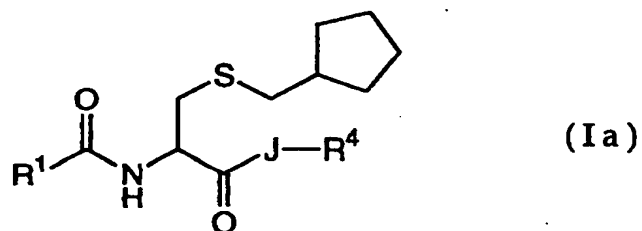
一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

また、一般式 (I) で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

【0034】

一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、
一般式 (Ia)

【化 7】

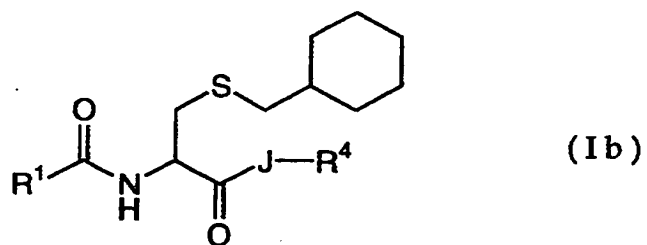


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0035】

一般式 (Ib)

【化 8】

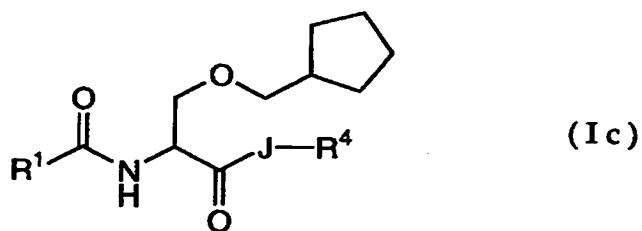


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0036】

一般式 (Ic)

【化 9】

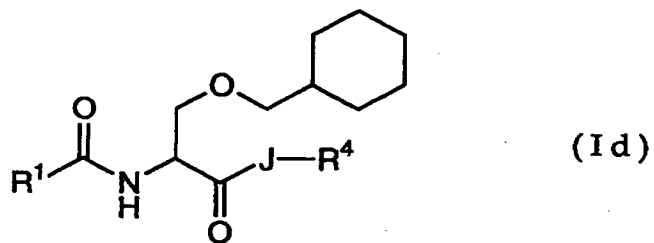


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0037】

一般式 (Id)

【化 10】

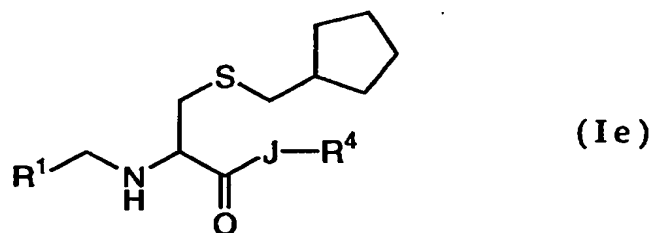


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0038】

一般式 (Ie)

【化 1 1】

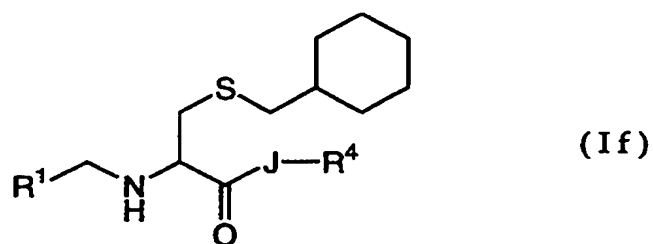


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0039】

一般式 (If)

【化 1 2】

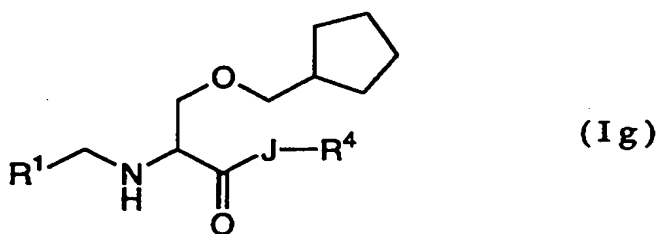


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0040】

一般式 (Ig)

【化 1 3】

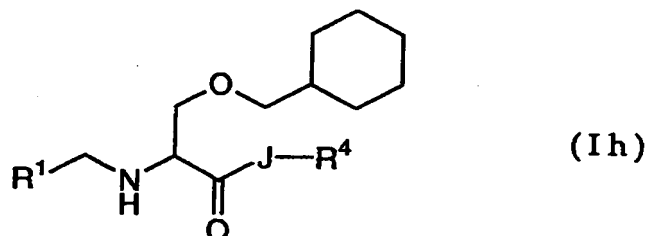


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0041】

一般式 (Ih)

【化14】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、それらの非毒性塩またはそれらの水和物が挙げられる。

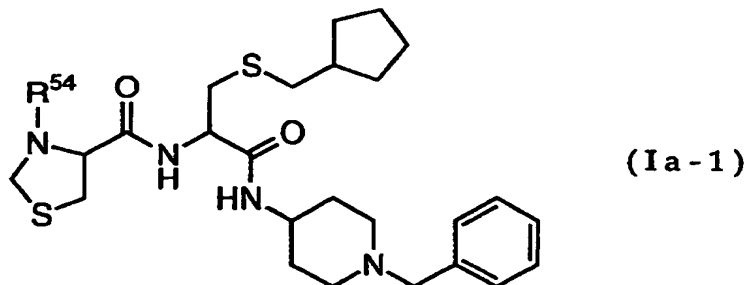
【0042】

具体的な化合物としては、以下の表1～表40に記載した化合物、それらの非毒性塩およびそれらの水和物、および実施例に記載した化合物が挙げられる。なお、以下に示す具体的な化合物は、不斉炭素の存在によって生じる異性体、すなわち、R体、S体およびRS体も含むものとする。また、以下の各表中、Meはメチル基を表わし、R⁵⁴は前記ヘテロ環基の置換基である(i)～(xxiii)と同じ意味を表わす。

【0043】

【表 1】

表 1



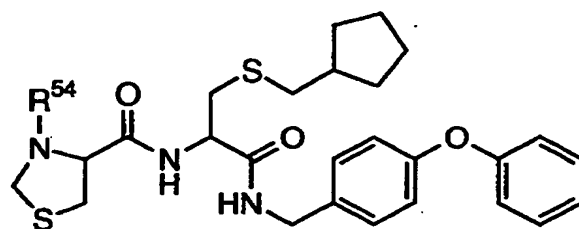
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0044】

【表 2】

表 2



(Ia-2)

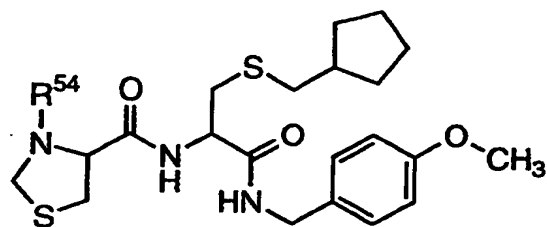
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平10-213452

【0045】

【表 3】

表 3



(Ia-3)

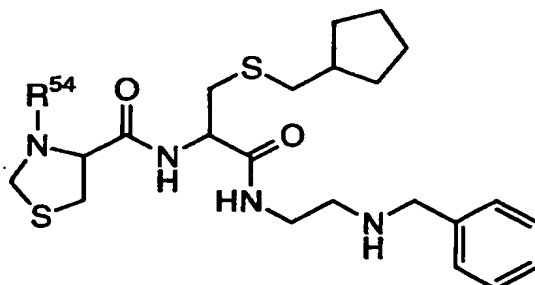
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平10-21345

【0046】

【表 4】

表 4



(Ia-4)

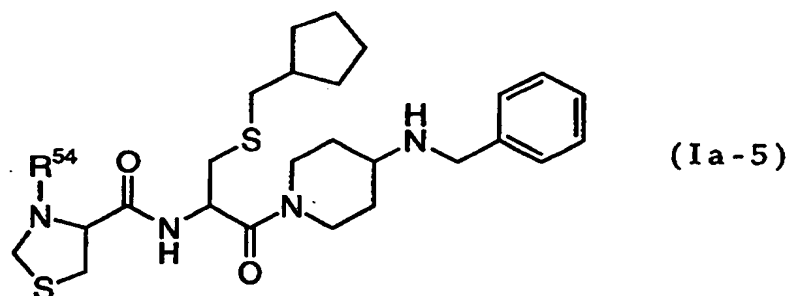
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平10-213452

【0047】

【表 5】

表 5



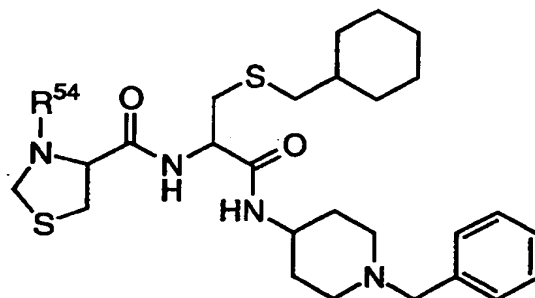
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平10-213452

【0048】

【表 6】

表 6



(Ib-1)

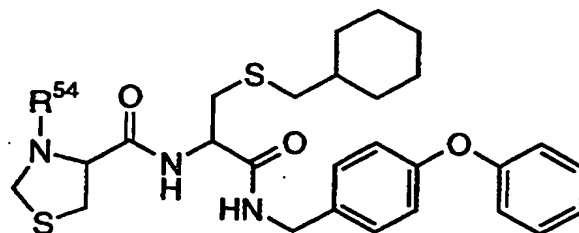
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平10-213452

【0049】

【表 7】

表 7



(Ib-2)

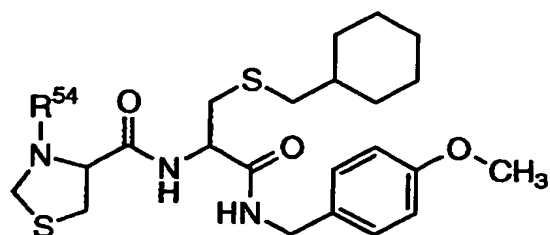
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平10-213452

【0050】

【表 8】

表 8



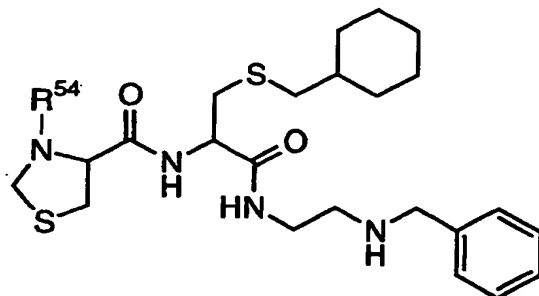
(Ib-3)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【0051】

【表 9】

表 9



(Ib-4)

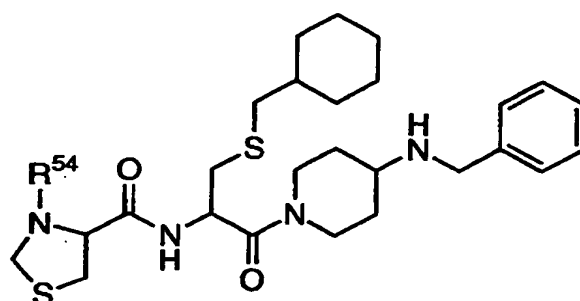
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平10-213452

【0052】

【表 10】

表 10



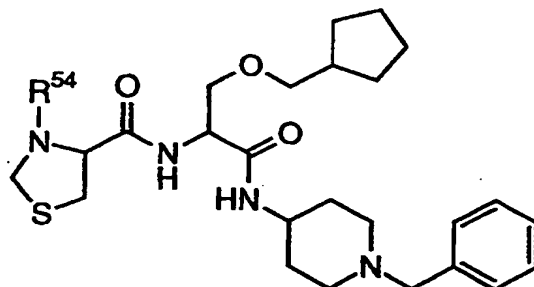
(Ib-5)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【0053】

【表 11】

表 11



(Ic-1)

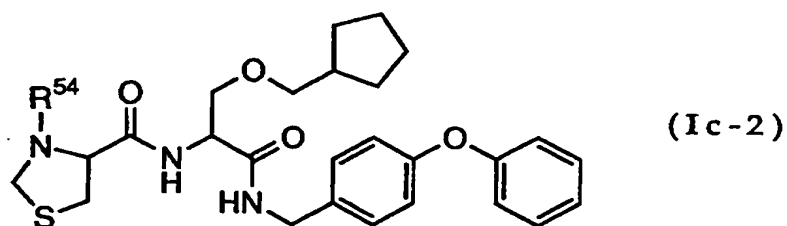
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0054】

【表 12】

表 12

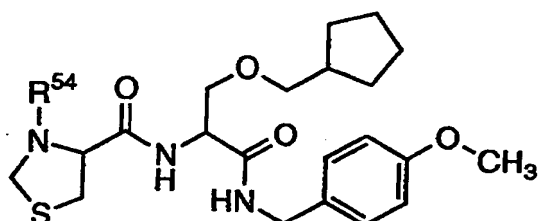


No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【0055】

【表 13】

表 13



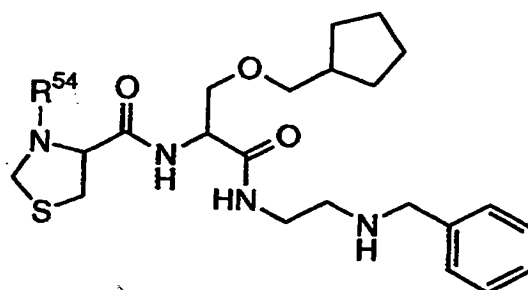
(Ic-3)

No.	R^{54}	No.	R^{54}	No.	R^{54}
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【0056】

【表 14】

表 14



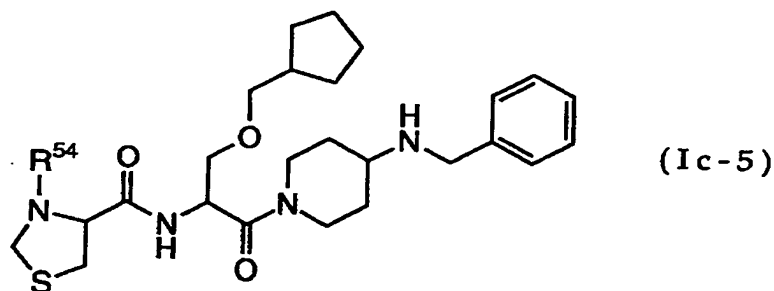
(Ic-4)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【0057】

【表 15】

表 15



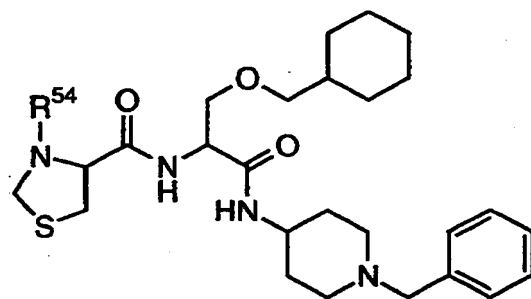
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 1 0 - 2 1 3 4 5 2

【 0 0 5 8 】

【表 16】

表 16



(Id-1)

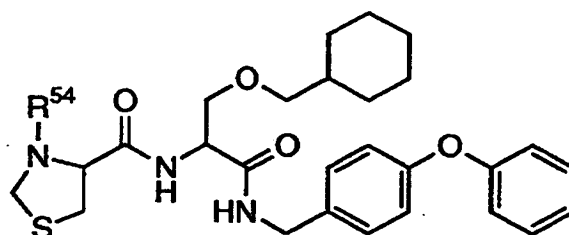
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 1 0 - 2 1 3 4 5 2

【 0 0 5 9 】

【表 17】

表 17



(Id-2)

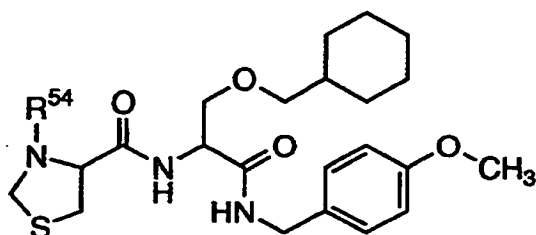
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0060】

【表 18】

表 18



(Id-3)

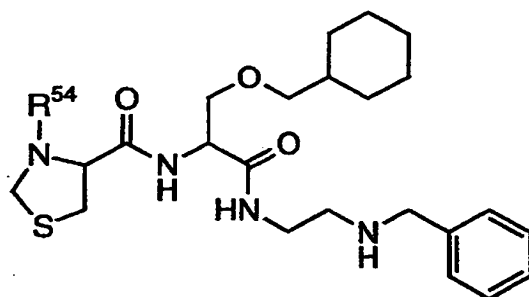
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0061】

【表 19】

表 19



(Id-4)

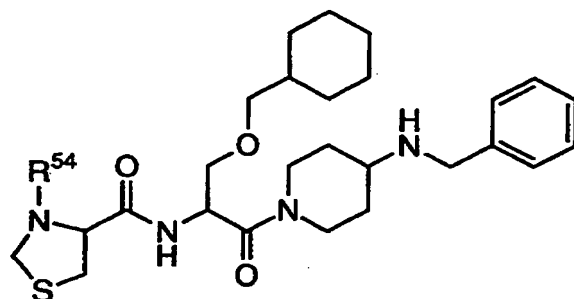
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 1 0 - 2 1 3 4 5 2

【 0 0 6 2 】

【表 20】

表 20



(Id-5)

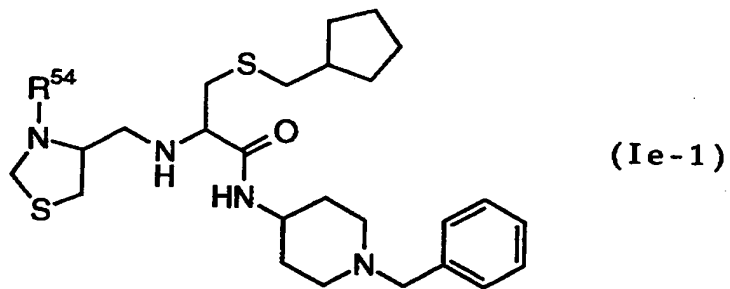
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0063】

【表21】

表21



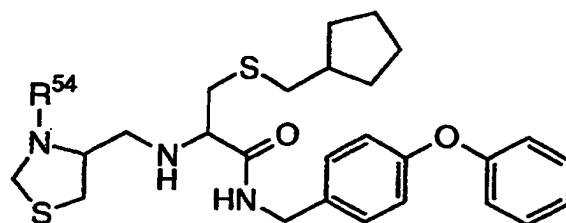
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0064】

【表 2 2】

表 2 2



(Ie-2)

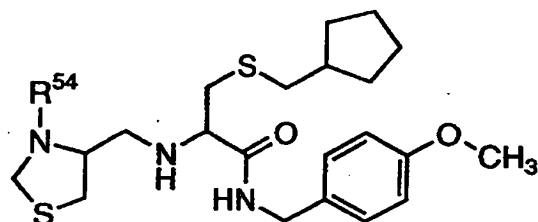
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0065】

【表 2 3】

表 2 3



(Ie-3)

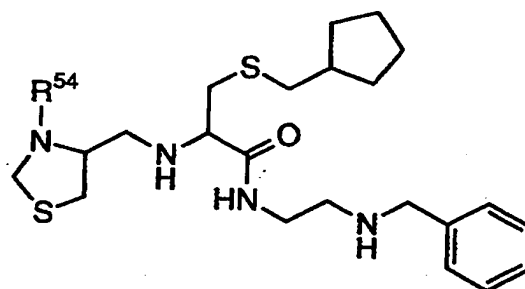
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 1 0 - 2 1 3 4 5 2

【 0 0 6 6 】

【表 24】

表 24



(Ie-4)

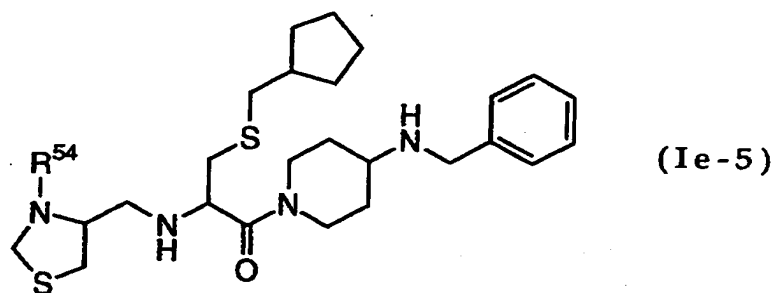
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0067】

【表 25】

表 25



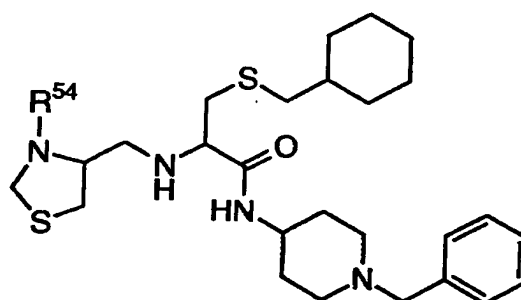
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0068】

【表 2 6】

表 2 6



(If-1)

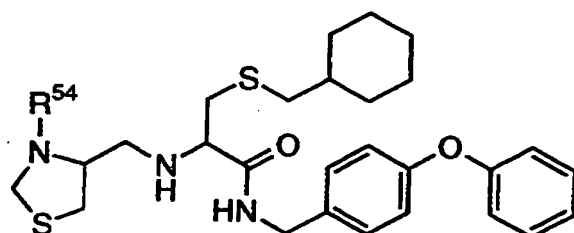
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0069】

【表 27】

表 27



(If-2)

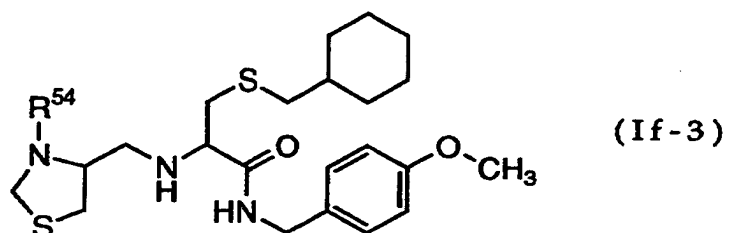
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0070】

【表 28】

表 28



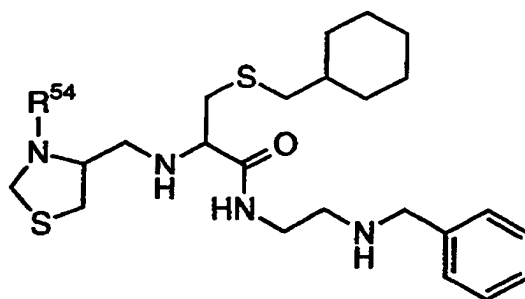
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平10-213452

【0071】

【表 29】

表 29



(If-4)

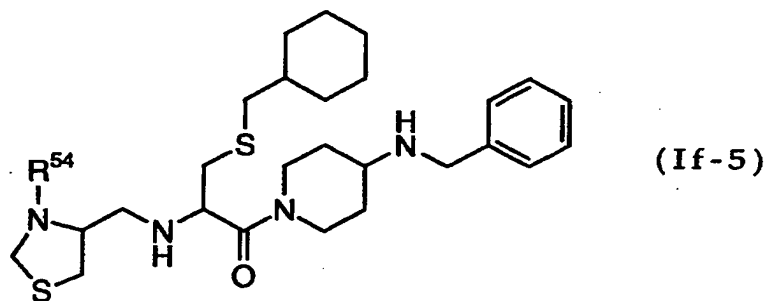
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0072】

【表 30】

表 30



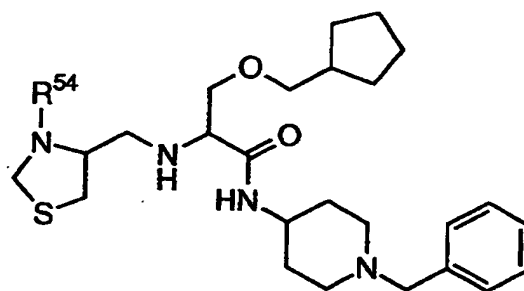
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0073】

【表 3 1】

表 3 1



(Ig-1)

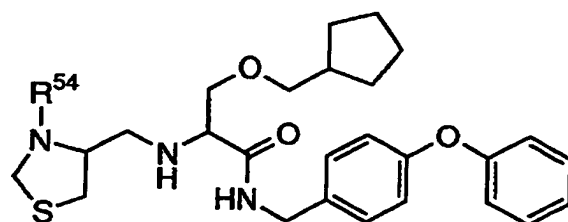
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0074】

【表 3 2】

表 3 2



(I g - 2)

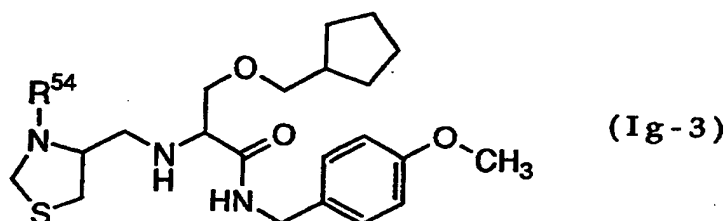
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0075】

【表 3 3】

表 3 3



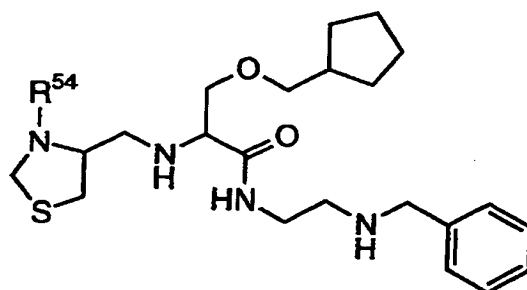
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 1 0 - 2 1 3 4 5 2

【 0 0 7 6 】

【表 3 4】

表 3 4



(Ig-4)

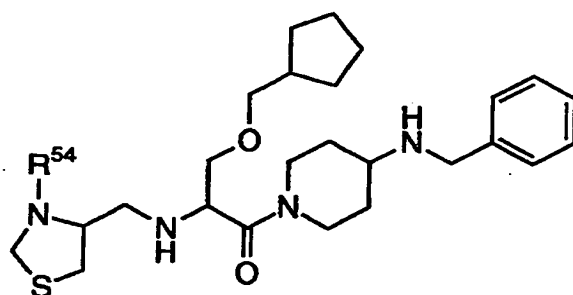
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0077】

【表 3 5】

表 3 5



(Fig-5)

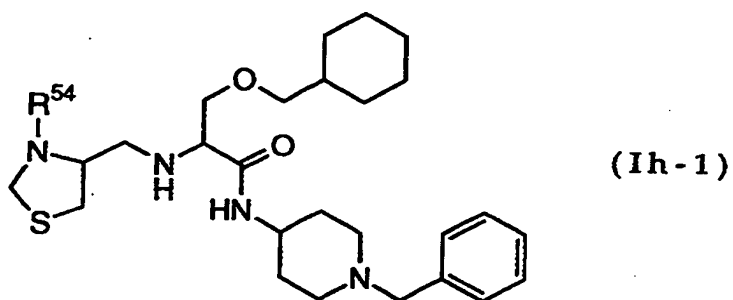
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0078】

【表 3 6】

表 3 6



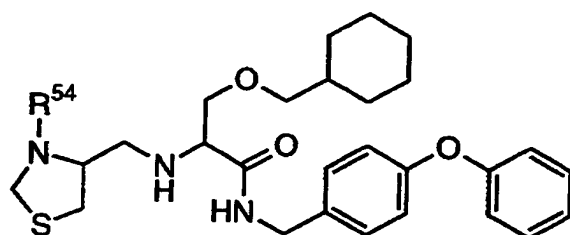
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0079】

【表 3 7】

表 3 7



(Ih-2)

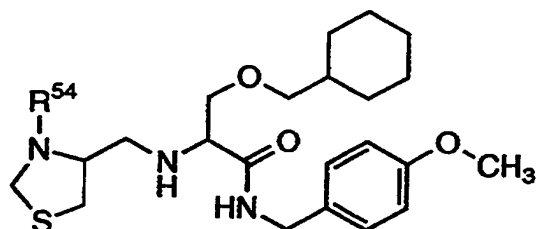
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0080】

【表 3 8】

表 3 8



(Ih-3)

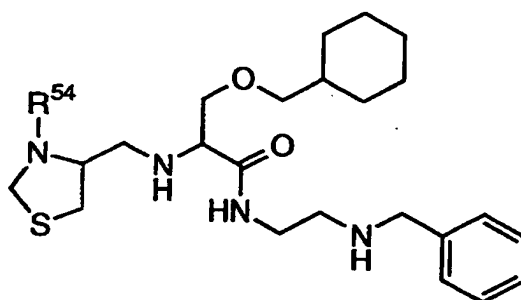
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0081】

【表 39】

表 39



(Ih-4)

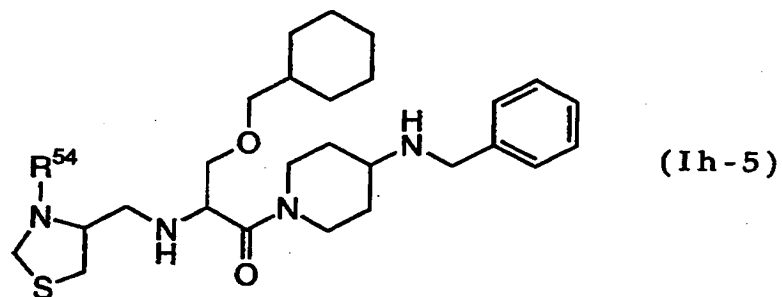
No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

特平 10-213452

【0082】

【表 40】

表 40



No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

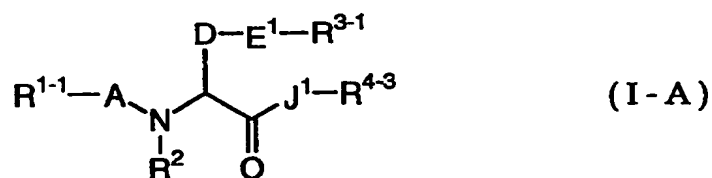
【0083】

【本発明化合物の製造方法】

(a) 一般式 (I) で示される化合物のうち、E が $-\text{COO}-$ 基、 $-\text{OCO}-$ 基、 $-\text{CONR}^{26}-$ 基、 $-\text{NR}^{27}\text{CO}-$ 基、 $-\text{O}-$ 基、 $-\text{S}-$ 基、または $-\text{CO}-$ 基である化合物、すなわち一般式 (I-A)

【0084】

【化 15】

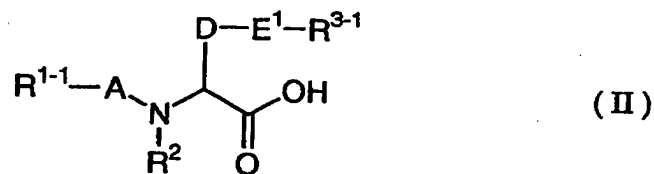


【0085】

(式中、 R^{1-1} は R^1 と同じ意味を表わすが、 R^{1-1} によって表わされる基に含まれる水酸基、 $-\text{COOH}$ 基またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 R^{3-1} は R^3 と同じ意味を表わすが、 R^{3-1} によって表わされる基に含まれるアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 R^{4-3} は R^4 と同じ意味を表わすが、 R^{4-3} によって表わされる基に含まれる $-\text{COOH}$ 基、水酸基またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 J^1 は J と同じ意味を表わすが、 J^1 によって表わされる基に含まれるアミノ基または水酸基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 E^1 は $-\text{COO}-$ 基、 $-\text{OCO}-$ 基、 $-\text{CONR}^{26}-$ 基、 $-\text{NR}^{27}\text{CO}-$ 基、 $-\text{O}-$ 基、 $-\text{S}-$ 基、または $-\text{CO}-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (II)

【0086】

【化 16】

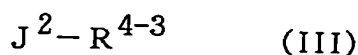


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、

【0087】

一般式 (III)

【化 17】



【0088】

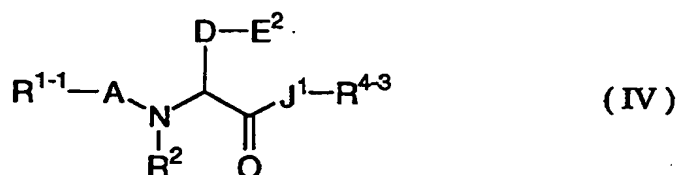
(式中、 J^2 は $-\text{OH}$ 基、 $-\text{NHR}^{34-1}$ 基(基中、 R^{32-1} は R^{32} と同じ意味を表わすが、 R^{34-1} によって表わされる基に含まれるアミノ基または水酸基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)、 $-\text{NR}^{38}-\text{NHR}^{37}$ 基、 $-\text{NR}^{40}-(\text{C}1\sim4\text{アルキレン})-\text{NHR}^{39}$ 基、 $-\text{O}-(\text{C}1\sim4\text{アルキレン})-\text{NHR}^{41}$ 基、 $-\text{S}-(\text{C}1\sim4\text{アルキレン})-\text{NHR}^{42}$ 基、または $-\text{NH}$ 基を有するヘテロ環基(このヘテロ環基は前記の R^{4-1} と R^{34} 、 R^{4-1} と R^{36} 、 R^{4-1} と R^{40} 、 L と R^{34} 、 L と R^{38} および L と R^{40} がそれぞれ結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基と同じ意味を表わす。)を表わし(各基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、 R^{4-3} は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をアミド化またはエステル化反応に付すことにより、製造することができるか、または

【0089】

一般式 (IV)

【化 18】



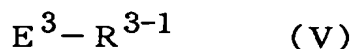
【0090】

(式中、 E^2 は $-\text{COOH}$ 基、 $-\text{NHR}^{27}$ 基(基中、 R^{27} は前記と同じ意味を表わす。)、または $-\text{OH}$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)
)で示される化合物と、

【0091】

一般式 (V)

【化 19】



【0092】

(式中、 E^3 は $-\text{OH}$ 基、 $-\text{NHR}^{26}$ 基(基中、 R^{26} は前記と同じ意味を表わす。)、または $-\text{COOH}$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)
)で示される化合物をアミド化またはエステル化反応に付すことにより製造することができる。

【0093】

前記アミド化反応は公知であり、例えば

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

【0094】

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等)中

または無溶媒で、酸ハライド（オキザリルクロリド、チオニルクロリド等）と－20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N－メチルモルホリン等）の存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0095】

（2）混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N－メチルモルホリン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロリド、トシルクロリド、メシルクロリド、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、－20～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、相当するアミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0096】

（3）縮合剤（1，3－ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1－エチル－3－〔3－（ジメチルアミノ）プロピル〕カルボジイミド（EDC）、2－クロロ－1－メチルピリジニウムヨウ素、1，1′－カルボニルジイミダゾール（CDI）等）を混合して用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）を用いるか、または用いないで、縮合剤を用い、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0097】

これら（1）、（2）および（3）の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

【0098】

前記エステル化反応は公知であり、例えば

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

【0099】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等）中または無溶媒で、酸ハライド（オキザリルクロリド、チオニルクロリド等）と -20°C ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等）の存在下、アルコールと有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

【0100】

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロリド、トシルクロリド、メシルクロリド、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、 $-20\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、相当するアルコールと $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

【0101】

(3) 縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）等）を混合して用いる方法は、例えば、カルボン酸とアルコールを、有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエー

テル、テトラヒドロフラン等) 中、または無溶媒で三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) を用いるか、または用いないで、縮合剤を用い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) を用いるか用いないで、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

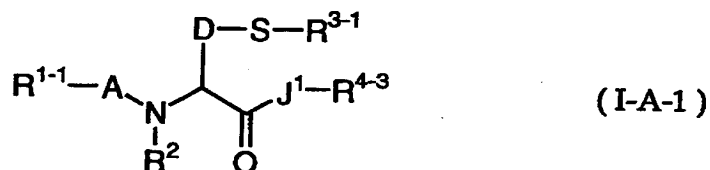
これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

【0102】

また、一般式 (I-A) で示される化合物のうち、E が -S- 基で示される化合物、すなわち一般式 (I-A-1)

【0103】

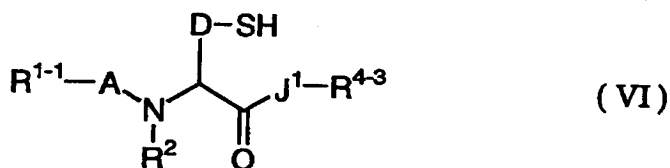
【化20】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (VI)

【0104】

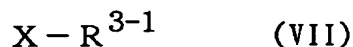
【化21】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (VII)

【0105】

【化 2 2】



(式中、Xはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。
)で示される化合物を反応させることにより製造することもできる。

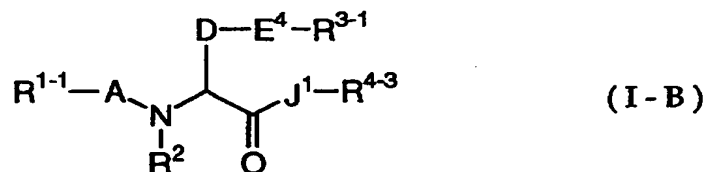
【0106】

一般式 (VI) で示される化合物と一般式 (VII) で示される化合物の反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、アセトン等) 中、塩基 (炭酸カリウム等) 存在下、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

【0107】

(b) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Eが-SO-基、-SO₂-基である化合物、すなわち一般式 (I-B)

【化 2 3】



【0108】

(式中、E⁴は-SO-基、または-SO₂-基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記一般式 (I-A) で示される化合物のうち、E¹が-S-基である化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

【0109】

前記酸化反応は公知であり、スルフィド基をスルホキシド基に酸化する場合には、例えば、有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、t-ブチルアルコール等) 中、1当量の酸化剤 (過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ素酸ナトリウム、過酸 (m-クロロ過安息香酸、過酢酸等) 等) の存在下、数分間、-78~0℃の温度で反応させることにより行な

われる。

【0110】

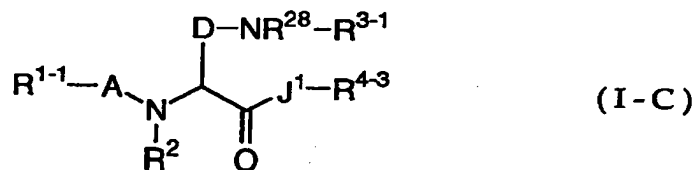
また、スルフィド基をスルホン基に酸化する場合には、例えば、有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、t-ブチルアルコール等）中で、過剰の酸化剤（過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム、過ホウ素酸ナトリウム、過硫酸水素カリウム、過酸（m-クロロ過安息香酸、過酢酸等）等）の存在下、数時間、 $-78 \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。

【0111】

(c) 一般式 (I) で示される化合物のうち、E が $-\text{NR}^{28}$ -基である化合物、すなわち一般式 (I-C)

【0112】

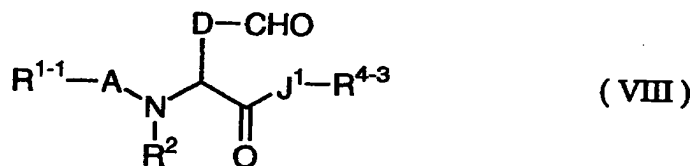
【化24】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (VIII)

【0113】

【化25】

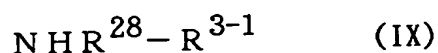


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般

式 (IX)

【0114】

【化26】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

【0115】

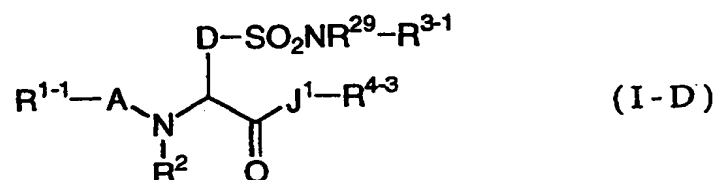
一般式 (VIII) で示される化合物と一般式 (IX) で示される化合物との反応は公知であり、例えば、一般式 (IV) で示される化合物を有機溶媒 (メタノール、エタノール等) 中、還元剤 (水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等)、または必要に応じて pH 調節剤 (酢酸等) を用いて、反応温度 0°C ~ 40°C で一般式 (V) で示される化合物と反応させることにより行なうことができる。

【0116】

(d) 一般式 (I) で示される化合物のうち、E が $-\text{SO}_2\text{NR}^{29}-\text{R}^{3-1}$ 基である化合物、すなわち一般式 (I-D)

【0117】

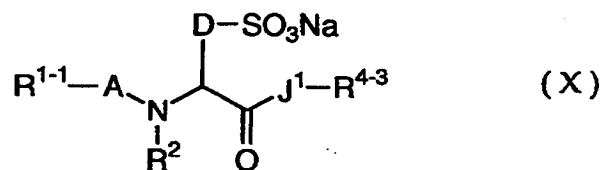
【化27】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (X)

【0118】

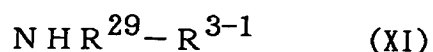
【化 28】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XI)

【0119】

【化 29】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

【0120】

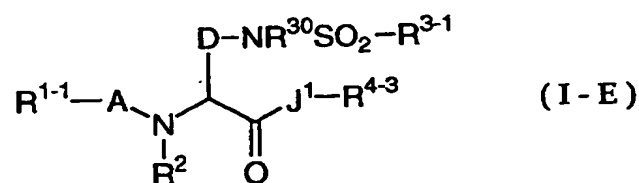
一般式 (X) で示される化合物と一般式 (XI) で示される化合物との反応は公知であり、例えば、一般式 (X) で示される化合物を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、塩基 (トリフェニルホスフィン等) および酸ハライド (オキザリルクロリド、チオニルクロリド、スルフリルクロリド等) と -20°C ~ 還流温度で反応させ、ついで、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、一般式 (XI) で示される化合物と有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

【0121】

(e) 一般式 (I) で示される化合物のうち、E が $-\text{NR}^{30}\text{SO}_2-$ 基である化合物、すなわち一般式 (I-E)

【0122】

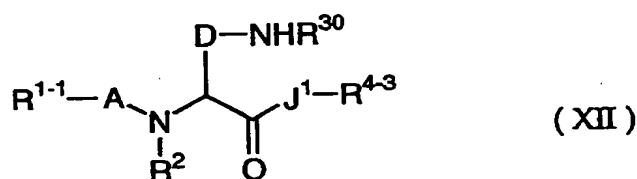
【化 30】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (XII)

【0123】

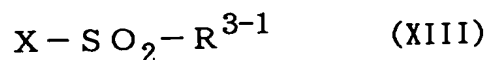
【化 31】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XIII)

【0124】

【化 32】



(式中、Xはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

【0125】

一般式 (XII) で示される化合物と一般式 (XIII) で示される化合物の反応は、例えば、一般式 (XII) で示される化合物を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、反応温度 0℃～40℃で、一般式 (XIII) で示される化合物と反応させること

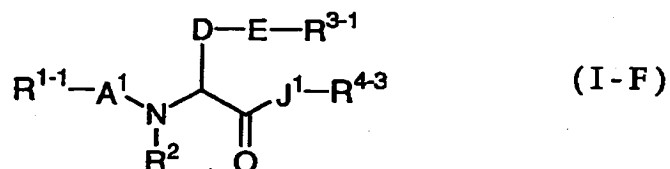
により行なうことができる。

【0126】

(f) 一般式 (I) で示される化合物のうち、A が $-\text{CO}-$ 基、または $-\text{SO}_2$ 基である化合物、すなわち一般式 (I-F)

【0127】

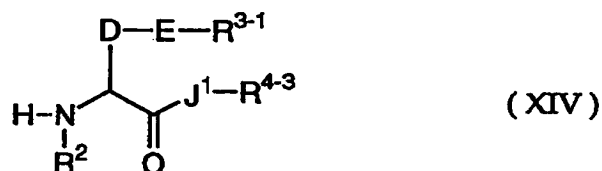
【化33】



(式中、 A^1 は $-\text{CO}-$ 基または $-\text{SO}_2$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (XIV)

【0128】

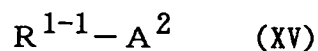
【化34】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XV)

【0129】

【化35】



【0130】

(式中、 A^2 は $-\text{COOH}$ 基または $-\text{SO}_3\text{H}$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミド化反応またはスルホンアミド化

反応に付すことにより製造することができる。

【0131】

スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、スルホン酸を不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド（オキザリルクロリド、チオニルクロリド、五塩化リン、三塩化リン等）と -20°C ～還流温度で反応させ、得られたスルホニルハライドを三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、アミンと不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

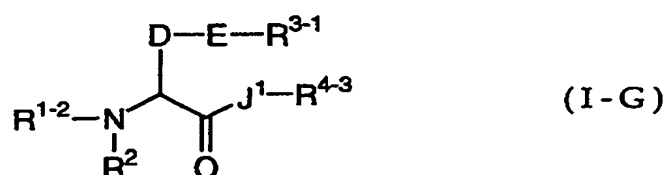
また、アミド化反応は前記と同様の方法で行なうことができる。

【0132】

(g) 一般式 (I) で示される化合物のうち、A が単結合を表わし、 R^1 がフェニル基、C3～8シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換されたC1～4アルキル基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-G)

【0133】

【化36】

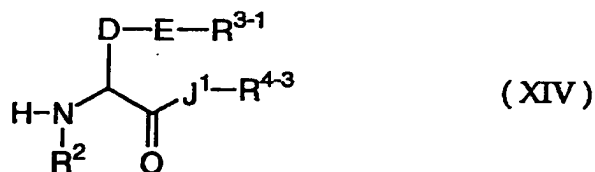


【0134】

(R^{1-2} はフェニル基、C3～8シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換されたC1～4アルキル基（各環の置換基に、アミノ基、水酸基または $-\text{COOH}$ 基が存在するとき、保護が必要な場合には保護されているものとする）を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、一般式 (XIV)

【0135】

【化37】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (XVI)

【0136】

【化38】



【0137】

(式中、 R^{1-3} はフェニル基、C3～8シクロアルキル基、ヘテロ環基、またはフェニル基、C3～8シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換されたC1～3アルキル基(各環の置換基に、アミノ基、水酸基または $-\text{COOH}$ 基が存在するとき、保護が必要な場合には保護されているものとする)を表わす。)を反応させることにより製造することができる。

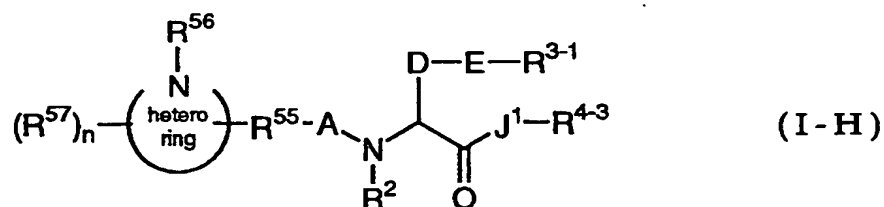
この反応は、前記の一般式 (VIII) で示される化合物と一般式 (IX) で示される化合物の反応と同様の方法で行なうことができる。

【0138】

(h) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 がヘテロ環基、ヘテロ環基で置換されたC1～4アルキル基を表わし、かつヘテロ環の置換基が (iii) $-\text{COOR}^5$ 基、(v) $-\text{CO}-\text{R}^7$ 基、(vii) $-\text{CO}-\text{CO}-\text{R}^{13}$ 基、(viii) $-\text{CO}-(\text{C1} \sim 4 \text{ アルキレン})-\text{CO}-\text{R}^{14}$ 基、(ix) $-\text{SO}_2-\text{R}^{15}$ 基、(x) $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ 基、(xix) C2～5アシル基または (xxi) C1～4アルコキシカルボニル基である化合物、すなわち一般式 (I-H)

【0139】

【化 39】



【0140】

(式中、 R^{55} は単結合またはC1～4アルキレン基を表わし、 R^{56} は前記ヘテロ環基の置換基である (iii)、(v)、(vii)、(viii)、(ix)、(x)、(xix) または (xxi) と同じ意味を表わすが、置換基中に、アミノ基、水酸基または $-\text{COOH}$ 基が存在するとき、保護が必要な場合には保護されているものとし、 R^{57} は前記ヘテロ環基の置換基である (i) ～ (xxiii) と同じ意味を表わすが、アミノ基、水酸基または $-\text{COOH}$ 基が存在するとき、保護が必要な場合には保護されているものとし、 n は0～3を表わし、

【0141】

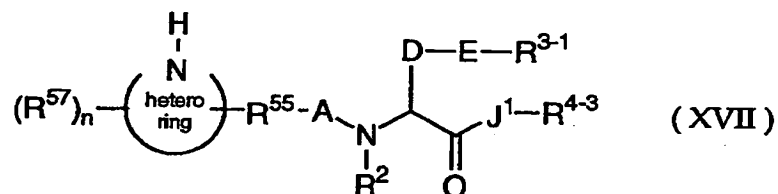
【化 40】



は R^1 基中のヘテロ環基と同じ意味を表わすが、少なくとも1個の窒素原子を含むヘテロ環基を意味する。) で示される化合物は、一般式 (XVII)

【0142】

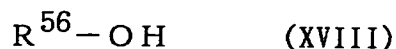
【化 4 1】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XVIII)

【0143】

【化 4 2】



【0144】

(式中、 R^{56} は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミド化反応またはスルホンアミド化反応に付すことにより製造することができる。

【0145】

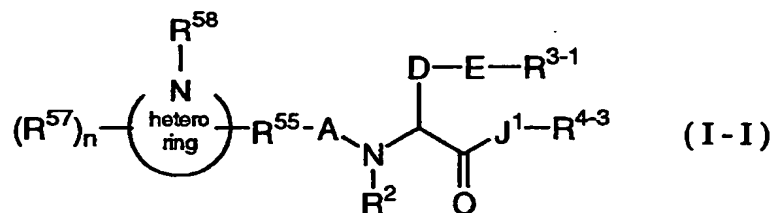
アミド化反応およびスルホンアミド化反応は前記と同様の方法で行なうことができる。

【0146】

(i) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 がヘテロ環基、ヘテロ環基で置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、かつヘテロ環の置換基が (ii) C 5 ~ 8 アルキル基、(iv) $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン}) - COOR^6$ 基、(vi) $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン}) - CO-R^{10}$ 基、(xi) (1) ~ (7) から選択される 1 ~ 2 個の基で置換された C 1 ~ 8 アルキル基、または (xiii) C 1 ~ 4 アルキル基である化合物、すなわち一般式 (I-I)

【0147】

【化 4 3】



【0148】

(式中、 R^{58} は前記ヘテロ環基の置換基である(ii)、(iv)、(vi)、(xi)、または(xiii)と同じ意味を表わすが、置換基中にアミノ基、水酸基または $-\text{COOH}$ 基が存在するとき、保護が必要な場合には保護されているものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記一般式(XV II)で示される化合物と、一般式(XVIV)

【0149】

【化 4 4】



【0150】

(式中、 R^{59} はC4~7アルキル基、 $-\text{COOR}^6$ 基、 $-(\text{C}1\sim3\text{アルキレン})-\text{COOR}^6$ 基、 $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ 基、 $-(\text{C}1\sim3\text{アルキレン})-\text{CO}-\text{R}^{10}$ 基、(xi)(1)~(7)から選択される1~2個の基で置換されたC1~7アルキル基、またはC1~3アルキル基(各基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わすが、アミノ基、水酸基、または $-\text{COOH}$ 基が存在するとき、保護が必要な場合には保護されているものとする。)を表わす。)で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応は、前記の一般式(VIII)で示される化合物と一般式(IX)で示される化合物の反応と同様の方法で行なうことができる。

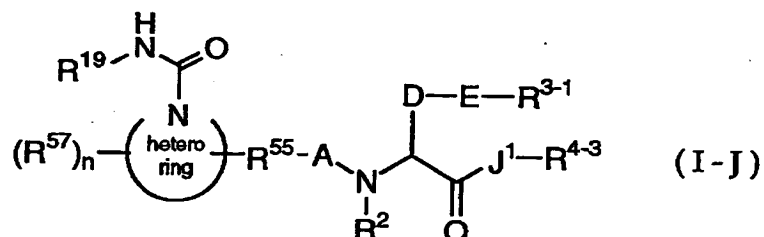
【0151】

(j) 一般式(I)で示される化合物のうち、 R^1 がヘテロ環基、ヘテロ環基で置換されたC1~4アルキル基を表わし、かつヘテロ環の置換基が(x) $-\text{CO}$

NHR¹⁹基である化合物、すなわち一般式 (I-J)

【0152】

【化45】

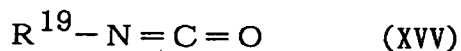


【0153】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、前記一般式 (XVII) で示される化合物と、一般式 (XVV)

【0154】

【化46】



【0155】

(式中、R¹⁹は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

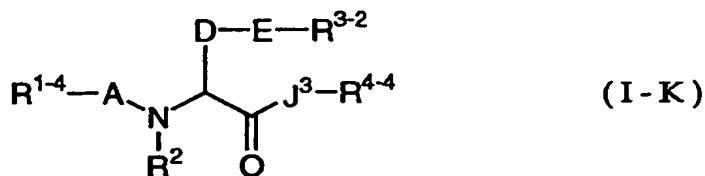
【0156】

この反応は公知であり、例えば、一般式 (XVII) で示される化合物を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、塩基 (トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等) の存在下、一般式 (XVV) で示される化合物と、0℃～還流温度で反応させることにより行なわれる。

【0157】

(k) 一般式 (I) で示される化合物のうち、一般式 (I-K)

【化 47】



【0158】

(式中、 R^{1-4} 、 R^{3-2} 、 R^{4-4} 、 J^3 はそれぞれ R^1 、 R^3 、 R^4 、 J と同じ意味を表わすが、それらのうち少なくとも1個の基が $-\text{COOH}$ 基、水酸基またはアミノ基を含有する基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記一般式(I-A)、一般式(I-A-1)、一般式(I-B)、一般式(I-C)、一般式(I-D)、一般式(I-E)、一般式(I-F)、一般式(I-G)、一般式(I-H)、一般式(I-I)または一般式(I-J)で示される化合物を、アルカリ加水分解における脱保護反応、酸条件下における脱保護反応および/または加水素分解反応に付すことにより製造することができる。

【0159】

アルカリ加水分解反応は公知であり、例えば、有機溶媒(メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化カルシウム等)または炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて $0\sim 40^\circ\text{C}$ の温度で行なわれる。

【0160】

酸性条件下での脱保護反応は公知であり、例えば有機溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中または無溶媒で、有機酸(トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ヨウ化トリメチルシリル等)、または無機酸(塩酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素酢酸等)中、 $0\sim 90^\circ\text{C}$ の温度で行なわれる。

【0161】

鋼

•

例えば、一般式 (XIV) で示される化合物のうち、E が $-O-$ 基、 $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基である化合物、すなわち一般式 (XIV') で示される化合物、および一般式 (XVII) で示される化合物のうち、E が $-O-$ 基、 $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基である化合物、すなわち一般式 (XVII') で示される化合物は以下の反応工程式 1 および反応工程式 2 によって示される方法により、製造することができる。

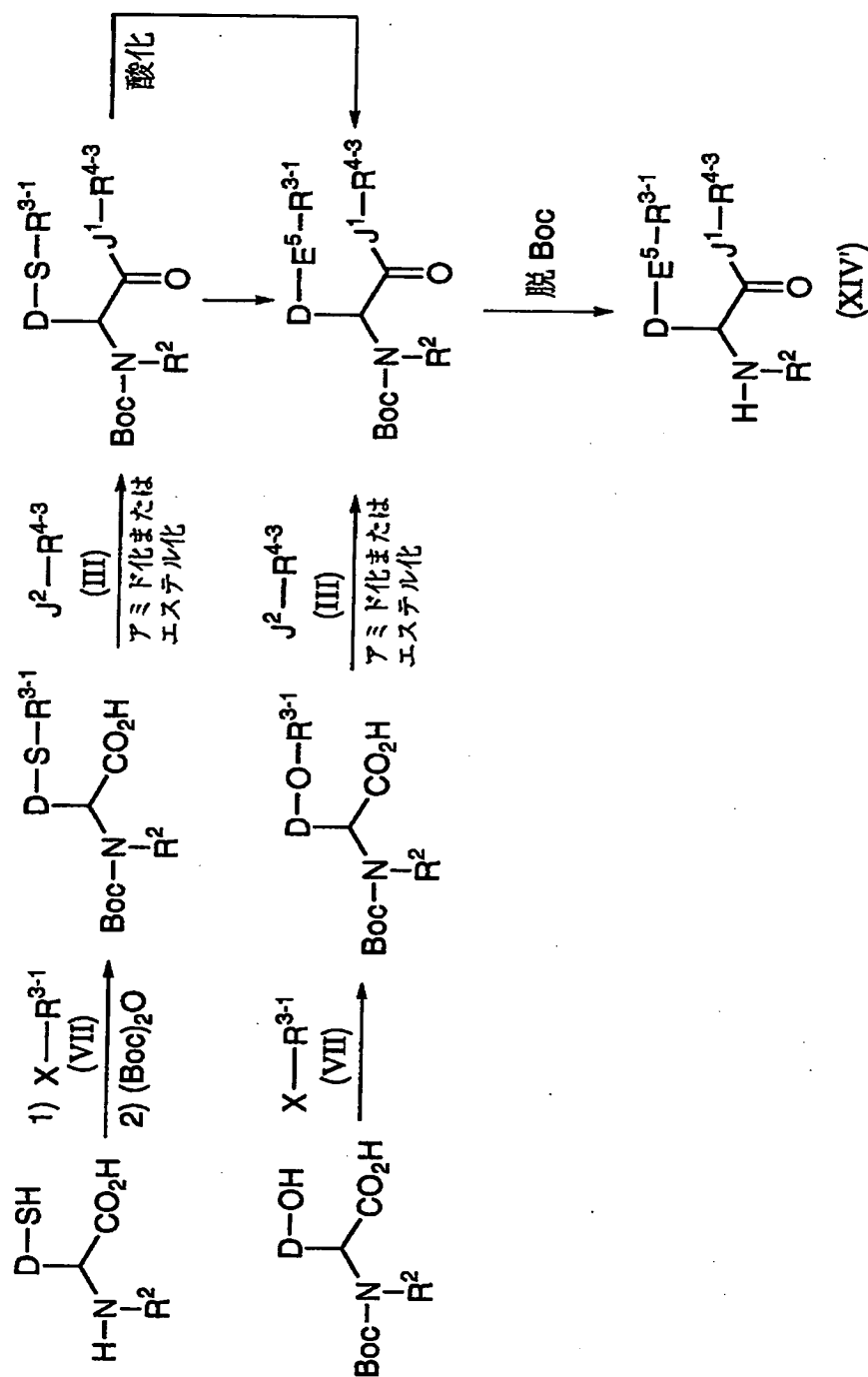
【0167】

各反応工程式中、 E^5 は $-O-$ 基、 $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、または SO_2- 基を表わし、Boc は t -ブトキシカルボニル基を表わし、 $(Boc)_2O$ はジ- t -ブチルジカーボネートを表わし、 R^{60} は単結合、または C1~3 アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

【0168】

【化 48】

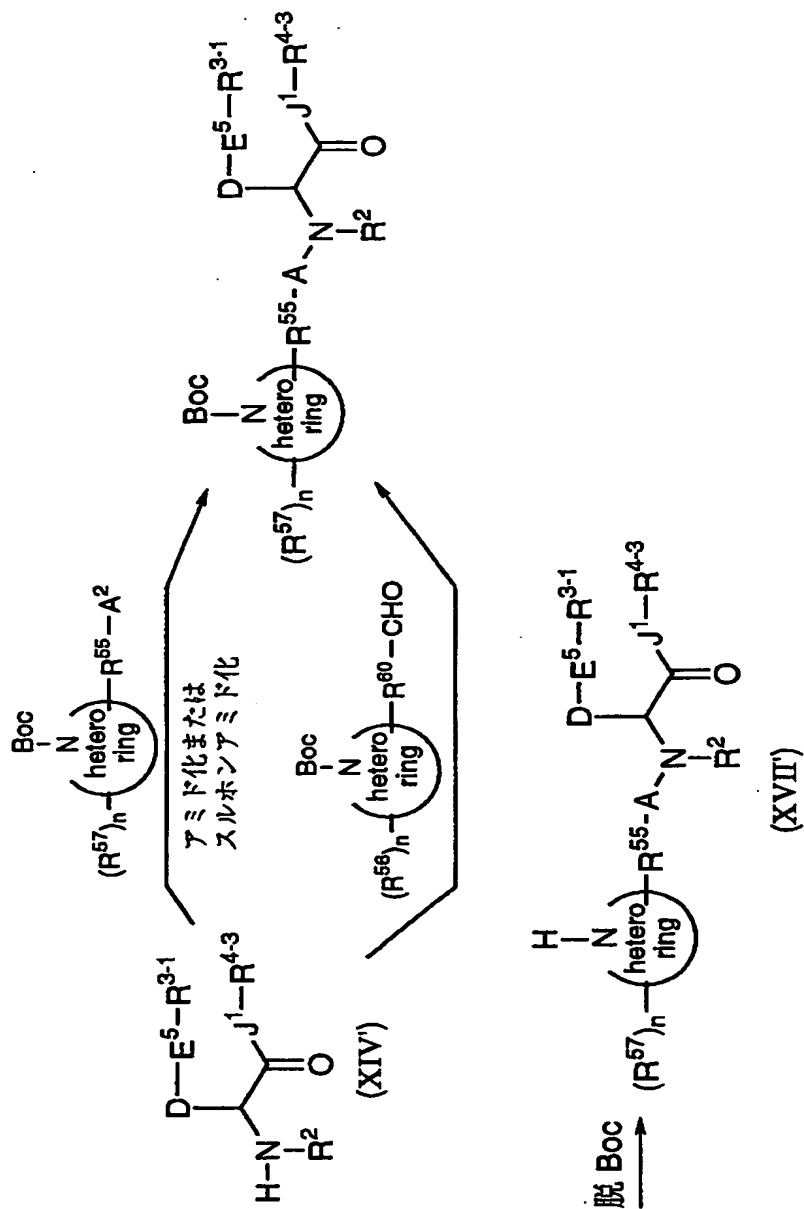
反応工程 1



【0169】

【化 49】

反応工程式 2



【0170】

前記反応工程式中の反応は公知の方法により行なわれる。前記反応工程式において、出発物質として用いる化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

また、本発明における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるか、

または公知の方法により製造することができる。

【0171】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0172】

【薬理活性】

一般式 (I) で示される本発明化合物が N 型カルシウムチャネル阻害活性を有することは、以下の実験によって証明された。

【0173】

N 型カルシウムチャネル阻害活性

FEBS Letters (1988) 235 178-182 に記載の方法に準じて細胞を分化誘導し、蛍光試薬 Fura-2-AM (最終濃度 $10 \mu\text{M}$) を 37°C で 30 分間負荷した後、 25 mM HEPES を含むクレブス緩衝液で置換し、細胞懸濁液とした。細胞懸濁液とニフェジピンおよび本発明化合物を含む溶液あるいは本発明化合物を含まない溶液を 5 分間インキュベーションした。ついで塩化カリウム溶液 (最終濃度 80 mM) を加えて細胞を脱分極させた後、励起波長 340 および 380 nm の UV を交互に照射した際の蛍光波長 500 nm の強度を、細胞内カルシウム測定装置 (日本分光、CAF-110) を用いて測定した。細胞内へのカルシウム流入に対する本発明化合物 (最終濃度 $3 \mu\text{M}$) の阻害効果はピーク時の蛍光強度比変化量 (ΔR) から次式により算出した。

【0174】

【数 1】

本発明化合物 ($3 \mu\text{M}$) カルシウム流入阻害効果 (%) =

(1 - 本発明化合物を含む溶液を添加した群の ΔR の平均値 /

本発明化合物を含まない溶液を添加した群の ΔR の平均値) $\times 100$

結果を表 41 に示す。

【0175】

【表41】

表 4 1

実施例番号	カルシウム流入 阻害効果 (%)
11	81
11(2)	89

【0176】

また、Pflngers Archives (1981) 391 85-100に記載されているパッチクランプ法を用いて、本発明化合物を測定した結果、本発明化合物は10 μ Mの濃度で、N型カルシウムチャネルを通過するバリウムイオンの移動（カルシウム電流）を明らかに阻害した。なお、測定に用いた細胞はFEBS Letters (1988) 235 178-182に準じて培養した。

【0177】

【毒性】

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると考えられる。

【0178】

【医薬品への適用】

一般式(I)で示される本発明化合物は、N型カルシウムチャネルを阻害することで、脳梗塞、一過性脳虚血発作、心臓手術後の脳脊髄障害、脊髄血管障害、ストレス性高血圧、神経症、てんかん等の予防および／または治療薬、または痛みの治療薬（例えば、急性痛、慢性痛、術後痛、癌性疼痛、神経痛、感染性疼痛等の痛み）として有用である。

【0179】

一般式(I)で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはそ

の水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0180】

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0181】

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

【0182】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0183】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0184】

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0185】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0186】

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

【0187】

【実施例】

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

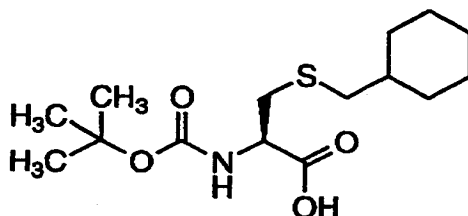
NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

【0188】

参考例 1

(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオ
プロパン酸

【化50】



【0189】

L-システイン (133mg) のエタノール (10ml) 溶液に2N-水酸化ナトリウム水溶液 (1.1ml)、(ブロモメチル) シクロヘキサン (0.17ml) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合溶液に2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.6ml)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.28ml) を加え、1時間攪拌した。エタノールを留去後、1N塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=19：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (135mg) を得た。

【0190】

TLC：Rf 0.21 (酢酸エチル：酢酸：水=9：1：1)；

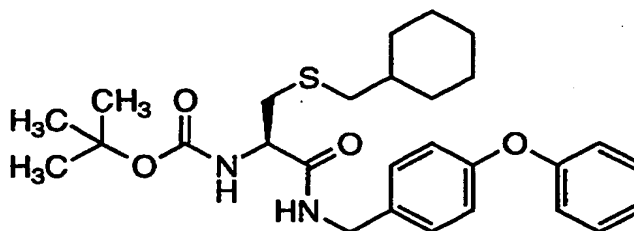
NMR (CDCl₃) : δ 4.42-4.28(1H, m), 3.01(1H, dd, J=14.2, 5.2Hz), 2.92(1H, d, J=14.2, 3.4Hz), 2.45(2H, d, J=7.0Hz), 1.91-0.81(20H, m)。

【0191】

参考例 2

(2R) - N - (4-フェノキシベンジル) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

【化51】



【0192】

参考例 1 で製造した化合物 (4.64 g)、4-フェノキシベンジルアミン・塩酸塩 (3.51 g) およびトリエチルアミン (2.1 ml) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に、氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.91 g) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩 (3.63 g) を順次加え、5 時間攪拌した。反応混合溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1 N 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (5.26 g) を得た。

【0193】

TLC : R_f 0.67 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

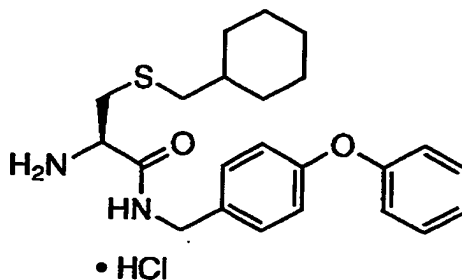
NMR (CDCl₃) : δ 7.39-7.22(m, 4H), 7.15-7.06(m, 1H), 7.03-6.93(m, 4H), 6.70(t, J=5.3Hz, 1H), 5.35(d, J=6.8Hz, 1H), 4.44(d, J=6.0Hz, 2H), 4.30-4.20(m, 1H), 2.99(dd, J=14.0, 5.6Hz, 1H), 2.83(dd, J=14.0, 7.0Hz, 1H), 2.52-2.36(m, 2H), 1.88-0.79(m, 20H)。

【0194】

参考例 3

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-2-アミノ-3-シクロヘキシル
メチルチオプロパンアミド・塩酸塩

【化52】



【0195】

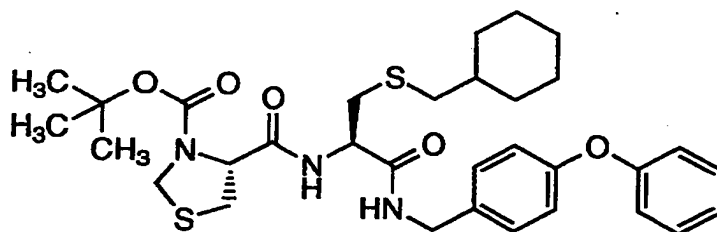
参考例2で製造した化合物(5.24g)のジオキサン(10ml)溶液に、室温で4N塩酸-ジオキサン(50ml)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮し、粗製の標題化合物(4.36g)を得た。この化合物は精製せずに次の反応に用いた。

【0196】

参考例 4

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-butoxycarbonylthiazolidin-4-yl)carbamoylpropanamide

【化53】



【0197】

参考例 3 で製造した化合物 (814 mg)、(4R)-3-*t*-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボン酸 (459 mg) およびトリエチルアミン (0.27 ml) の塩化メチレン溶液に、氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールおよび 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩 (431 mg) を順次加え、4 時間攪拌した。反応混合溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1 N 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：クロロホルム = 1 : 9) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.08 g) を得た。

【0198】

TLC : R_f 0.58 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

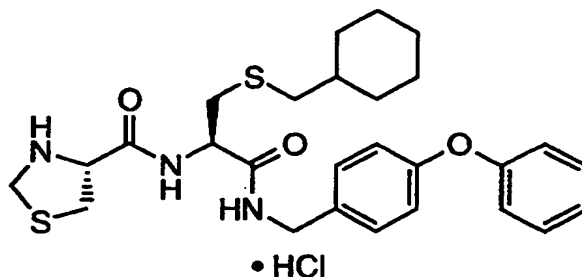
NMR (CDCl₃) : δ 7.36-7.23(5H, m), 7.15-7.07(2H, m), 7.01-6.91(4H, m), 4.65-4.32(6H, m), 3.33-3.13(3H, m), 2.79(1H, dd, J=14.1, 6.3Hz), 2.45-2.30(2H, m), 1.83-0.78(20H, m)。

【0199】

参考例 5

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

【化 54】



【0200】

参考例 4 で製造した化合物 (322 mg) に室温で 4 N 塩酸-ジオキサン (3

m l) 溶液を加え、1 時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (263 mg) を得た。

【0201】

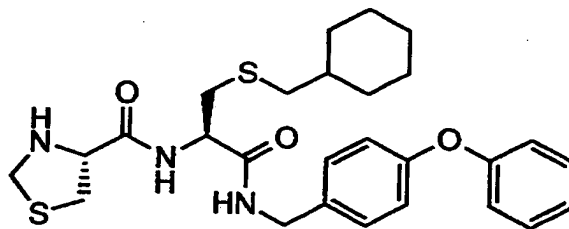
TLC : Rf 0.65 (酢酸エチル) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.71(1H, t, J=5.7Hz), 7.36-7.28(4H, m), 7.09(1H, t, J=7.2 Hz), 6.96-6.89(4H, m), 4.59-4.51(2H, m), 4.44-4.30(4H, m), 3.55(1H, dd, J=11.7, 7.5Hz), 3.24(1H, dd, J=11.7, 6.9Hz), 2.93(1H, dd, J=13.5, 6.3Hz), 2.81(1H, dd, J=13.5, 7.5Hz), 2.46(1H, dd, J=12.6, 6.9Hz), 2.42(1H, dd, J=12.6, 6.6Hz), 1.88-1.79(2H, m), 1.74-1.61(3H, m), 1.53-1.36(1H, m), 1.31-1.08(3H, m), 1.00-0.88(2H, m)。

【0202】

参考例 6

(2R) -N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド
【化55】



【0203】

参考例 5 で製造した化合物 (107 mg) の酢酸エチル (10 ml) 溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (96 mg) を得た。

【0204】

TLC : Rf 0.39 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.88(d, J=7.5Hz, 1H), 7.37-7.30(m, 2H), 7.25-7.21(m, 2

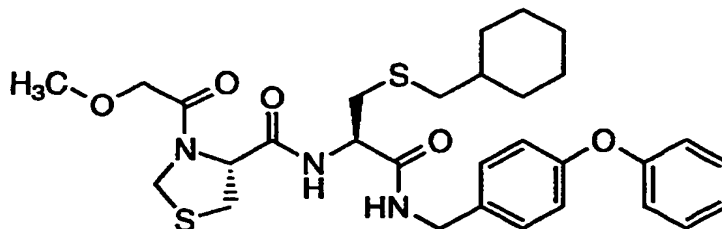
H), 7.14-7.08(m,1H), 7.02-6.94(m,4H), 6.84-6.80(m,1H), 4.49-4.36(m,3H), 4.26(d,J=9.9Hz,1H), 4.19-4.15(m,1H), 4.05(d,J=9.9Hz,1H), 3.42(dd,J=11.1, 4.2Hz,1H), 3.10(dd,J=11.1,7.5Hz,1H), 2.93(dd,J=13.8,6.3Hz,2H), 2.83(dd,J =13.8,7.2Hz,m), 2.45(d,J=6.6Hz,2H), 1.86-1.58(m,5H), 1.51-1.36(m,1H), 1.29-1.05(3H,m), 0.98-0.85(m,2H)。

【0205】

実施例 1

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-メトキシメチルカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化56】



【0206】

参考例 6 で製造した化合物 (170 mg) およびトリエチルアミン (55 μ l) を塩化メチレン (4 ml) に溶解し、メトキシアセチルクロリド (37 μ l) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50：1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (172 mg) を得た。

【0207】

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム：メタノール=19：1)；

NMR (DMSO- d_6): δ 8.11(br,1H), 7.89(br,1H), 7.38-7.34(m,2H), 7.29-7.27(m,2H), 7.13-7.09(m,1H), 6.99-6.93(m,4H), 4.89(dd,J=7.5,4.0Hz,1H), 4.78(d,J=9.5Hz,1H), 4.48-4.42(m,2H), 4.29(d,J=6.0Hz,2H), 4.12-4.01(m,2H), 3.30(s,3H), 3.34-3.27(m,1H), 3.17-3.07(m,1H), 2.89(dd,J=13.5,6.3Hz,1H), 2

.76(dd, J=13.5, 7.5Hz, 1H), 2.46-2.39(m, 2H), 1.78-1.72(m, 2H), 1.68-1.56(m, 3H), 1.47-1.38(m, 1H), 1.26-1.08(m, 3H), 0.99-0.90(m, 2H)。

【0208】

実施例 1 (1) ~ 実施例 1 (14)

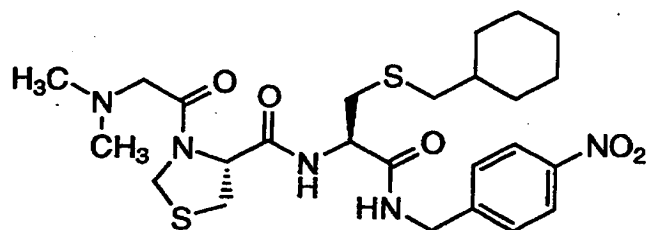
参考例 6 で製造した化合物、および参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 と同様の目的の操作で製造した (2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、(2R) - N - (4 - ニトロベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミドおよび (2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミドを、実施例 1 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

【0209】

実施例 1 (1)

(2R) - N - (4 - ニトロベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - (ジメチルアミノメチルカルボニル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

【化 57】



【0210】

TLC: R_f 0.45 (メタノール: クロロホルム = 5 : 95) ;

NMR (CDCl₃): δ 8.17(2H, d, J=8.5Hz), 7.49-7.44(3H, m), 6.98(1H, d, J=7.5 Hz), 4.88(1H, d, J=9.5Hz), 4.83(1H, t, J=6.0Hz), 4.80(1H, d, J=9.5Hz), 4.65-4.

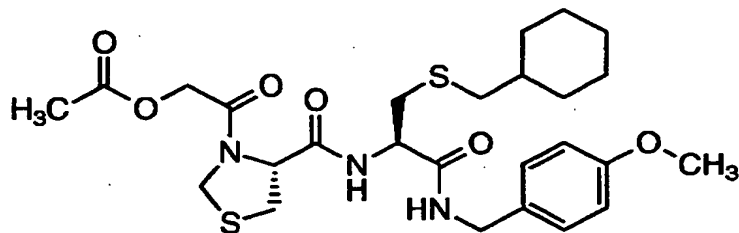
61(1H,m), 4.58(1H,dd,J=15.5,6.0Hz), 4.49(1H,dd,J=15.5,5.5Hz), 3.30(2H,d,J=6.0Hz), 3.23(1H,dd,J=14.0,5.0Hz), 3.20(1H,d,J=6.0Hz), 3.12(1H,d,J=14.5 Hz), 2.82(1H,dd,J=14.0,5.5Hz), 2.38(1H,dd,J=13.0,7.0Hz), 2.30(1H,dd,J=13.0,6.5Hz), 2.28(6H,s), 1.82-1.62(5H,m), 1.46-1.34(1H,m), 1.27-1.06(3H,m), 0.98-0.80(2H,m)。

【0211】

実施例 1 (2)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-アセチルオキシメチルカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化58】



【0212】

TLC: R_f 0.45 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 8) ;

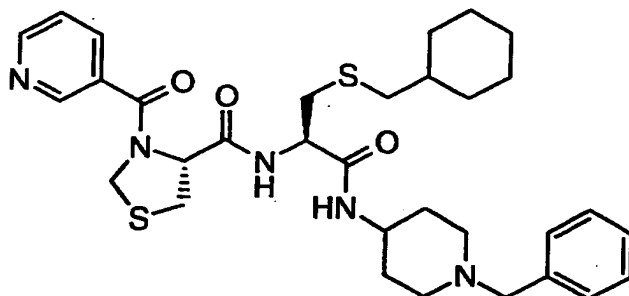
NMR (CD₃OD) : δ 7.24-7.19(m,2H), 6.87-6.83(m,2H), 4.95-4.40(m,6H), 4.36(d,J=16.0Hz,1H), 4.26(d,J=16.0Hz,1H), 3.76(s,3H), 3.40-3.30(m,1H), 3.19-3.10(m,1H), 2.97(dd,J=14.0,6.2Hz,1H), 2.77(dd,J=14.0,8.4Hz,1H), 2.41(d,J=7.0Hz,2H), 2.08(s,3H), 1.90-1.55(m,5H), 1.55-0.80(m,6H)。

【0213】

実施例 1 (3)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(ピリジン-3-イルカルボニル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 59】



【0214】

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール=9:1);

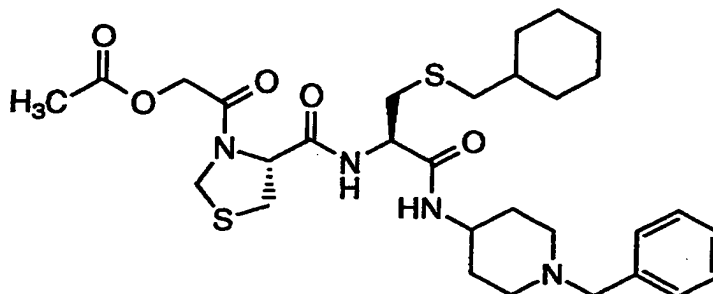
NMR (CD₃OD): δ 8.85-8.64(m, 2H), 8.15-7.95(m, 1H), 7.60-7.45(m, 1H), 7.33-7.18(m, 5H), 5.10-4.60(m, 3H), 4.52-4.35(m, 1H), 3.75-3.35(m, 2H), 3.51(s, 2H), 3.30-3.17(m, 1H), 3.00-2.70(m, 4H), 2.44(d, J=6.6Hz, 2H), 2.22-2.04(m, 2H), 1.90-0.81(m, 15H)。

【0215】

実施例 1 (4)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-アセチルオキシメチルカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 60】



【0216】

NMR (CD₃OD): δ 7.37-7.23(m, 5H), 4.90-4.35(m, 6H), 3.79-3.60(m, 1H), 3.64(s, 2H), 3.45-3.31(m, 1H), 3.22-3.09(m, 1H), 3.04-2.84(m, 3H), 2.75(dd, J=

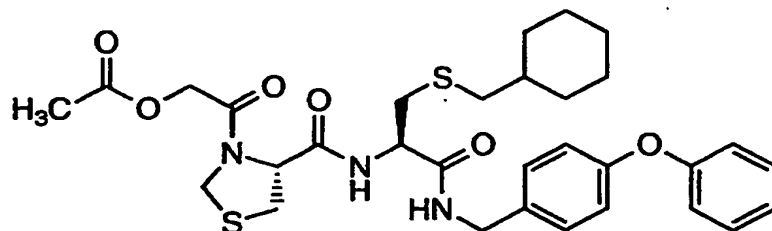
13.7, 8.7Hz, 1H), 2.44(d, J=6.6Hz, 2H), 2.37-2.20(m, 2H), 2.11(s, 3H), 1.96-0.82(m, 15H)。

【0217】

実施例 1 (5)

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-アセチルオキシメチルカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 61】



【0218】

TLC: R_f 0.56 (クロロホルム:メタノール=19:1) ;

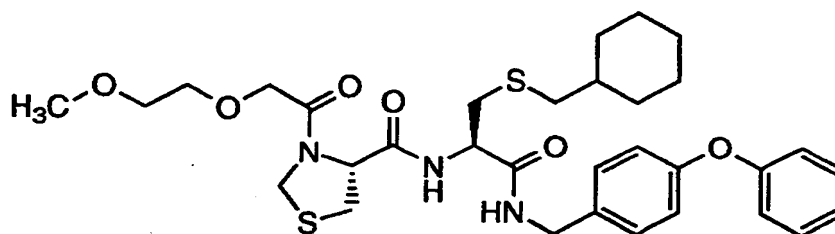
NMR (CD₃OD): δ 7.37-7.27(m, 4H), 7.13-7.02(m, 1H), 7.00-6.87(m, 4H), 4.90-4.44(m, 6H), 4.41(d, J=15.6Hz, 1H), 4.12(d, J=15.6Hz, 1H), 4.42-3.30(m, 1H), 3.20-3.10(m, 1H), 2.98(dd, J=13.8, 6.2Hz, 1H), 2.79(dd, J=13.8, 8.2Hz, 1H), 2.43(d, J=7.0Hz, 2H), 2.08(s, 3H), 1.90-0.80(m, 11H)。

【0219】

実施例 1 (6)

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(2-メトキシエトキシメチルカルボニル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 6 2】



【0 2 2 0】

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール=19:1);

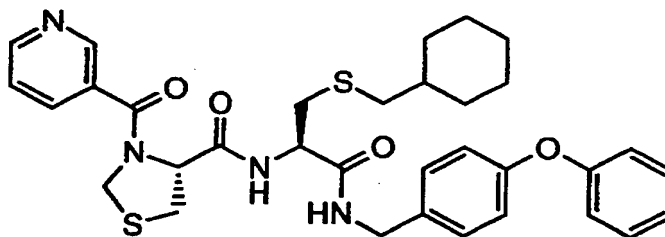
NMR (CD₃OD): δ 7.38-7.25(m,4H), 7.13-7.04(m,1H), 6.98-6.88(m,4H), 4.87-4.10(m,8H), 3.70-3.58(m,2H), 3.58-3.48(m,2H), 3.40-3.30(m,1H), 3.33(s,3H), 3.16-2.92(m,2H), 2.80(dd, J=13.6, 8.0Hz, 1H), 2.42(d, J=7.0Hz, 2H), 1.90-0.80(m, 11H).

【0 2 2 1】

実施例 1 (7)

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(ピリジン-3-イルカルボニル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 6 3】



【0 2 2 2】

TLC: Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール=19:1);

NMR (CD₃OD): δ 8.84-8.70(m,1H), 8.69-8.63(m,1H), 8.11-7.95(m,1H), 7

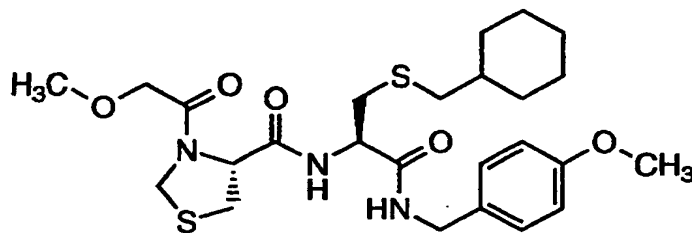
.58-7.44(m,1H), 7.38-7.25(m,4H), 7.13-7.05(m,1H), 6.97-6.86(m,4H), 5.10-4.41(m,4H), 4.37(s,2H), 3.51-3.40(m,1H), 3.26-3.17(m,1H), 3.10-2.70(m,2H), 2.42(d,J=7.0Hz,2H), 1.90-0.80(m,11H)。

【0223】

実施例 1 (8)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(2-メトキシアセチル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化64】



【0224】

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール=14:1);

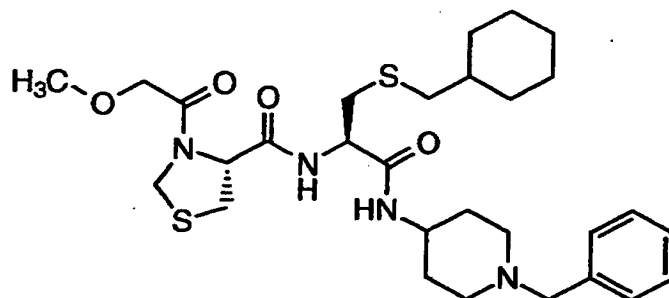
NMR(DMSO-d₆): δ 8.05(brs,1H), 7.88(brs,1H), 7.20-7.17(m,2H), 6.87-6.84(m,2H), 4.89(dd,J=7.5,4.0Hz,1H), 4.79(d,J=9.5Hz,1H), 4.46-4.41(m,2H), 4.23(d,J=6.0Hz,2H), 4.11(d,J=15.0Hz,1H), 4.06-4.01(m,1H), 3.74(s,3H), 3.33-3.28(m,1H), 3.31(s,3H), 3.15-3.11(m,1H), 2.88(dd,J=13.5,5.8Hz,1H), 2.75(dd,J=13.5,7.8Hz,1H), 2.42(d,J=6.0Hz,2H), 1.79-1.70(m,2H), 1.70-1.56(m,3H), 1.47-1.37(m,1H), 1.27-1.10(m,3H), 1.00-0.89(m,2H)。

【0225】

実施例 1 (9)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(2-メトキシアセチル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 65】



【0226】

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 14 : 1) ;

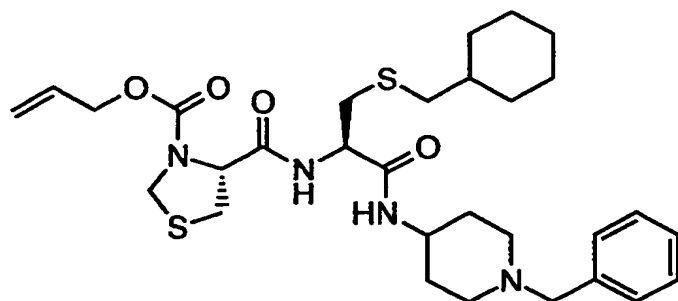
NMR (DMSO- d_6) : δ 7.80(brs, 1H), 7.44(brs, 1H), 7.32-7.26(m, 4H), 7.24-7.20(m, 1H), 4.87(dd, J=7.3, 4.3Hz, 1H), 4.79(d, J=9.5Hz, 1H), 4.46(d, J=9.5Hz, 1H), 4.39-4.34(m, 1H), 4.12(d, J=14.0Hz, 1H), 4.08-4.02(m, 1H), 3.60-3.51(m, 1H), 3.46(s, 2H), 3.33(s, 3H), 3.31(dd, J=11.8, 7.3Hz, 1H), 3.13(dd, J=11.8, 4.3Hz, 1H), 2.85(dd, J=13.0, 6.3Hz, 1H), 2.72(dd, J=13.0, 8.0Hz, 1H), 2.76-2.70(m, 2H), 2.43(d, J=6.5Hz, 2H), 2.11-2.05(m, 2H), 1.80-1.56(m, 7H), 1.52-1.38(m, 3H), 1.27-1.09(m, 3H), 1.00-0.90(m, 2H)。

【0227】

実施例 1 (10)

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R) - 3-アリルオキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

【化 66】



【0228】

TLC: R_f 0.48 (クロロホルム:メタノール=9:1);

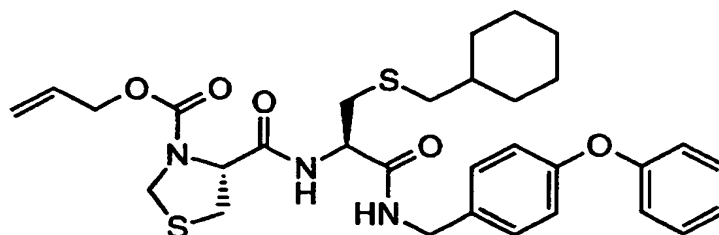
NMR (CD₃OD): δ 7.33-7.22(m, 5H), 6.05-5.85(br, 1H), 5.38-5.14(br, 2H), 4.72-4.49(m, 5H), 4.45(dd, J=7.8, 6.3Hz, 1H), 3.70-3.60(m, 1H), 3.52(s, 2H), 3.39(dd, J=11.7, 7.2Hz, 1H), 3.16(dd, J=11.7, 4.8Hz, 1H), 2.99-2.69(br, 4H), 2.44(d, J=7.2Hz, 2H), 2.17-2.09(m, 2H), 1.85-1.36(m, 10H), 1.33-1.09(m, 3H), 1.01-0.87(m, 2H).

【0229】

実施例 1 (11)

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-アリルオキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 67】



【0230】

TLC: R_f 0.26 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

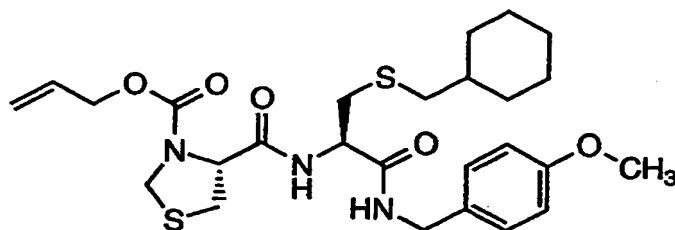
NMR (CDCl₃) : δ 7.37-6.93(m, 11H), 5.93-5.80(m, 1H), 5.32-5.21(m, 2H), 4.74-4.28(m, 8H), 3.32(dd, J=12.0, 3.9Hz, 1H), 3.29(dd, J=12.0, 6.6Hz, 1H), 3.22-3.04(br, 1H), 2.81(dd, J=14.1, 6.6Hz, 1H), 2.47-2.34(m, 2H), 1.80-1.52(m, 5H), 1.48-1.04(m, 4H), 0.96-0.80(m, 2H)。

【0231】

実施例 1 (12)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-アリルオキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化68】



【0232】

TLC : R_f 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

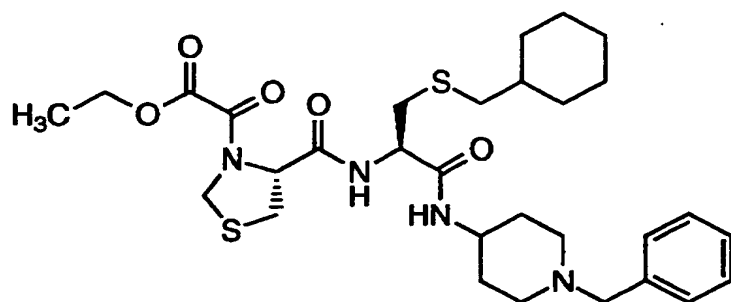
NMR (CDCl₃) : δ 7.20(d, J=8.7Hz, 2H), 7.08(d, J=7.8Hz, 2H), 6.84(d, J=8.7Hz, 2H), 5.92-5.79(m, 1H), 5.30-5.20(m, 2H), 4.73-4.22(m, 8H), 3.78(s, 3H), 3.32(dd, J=12.3, 4.2Hz, 1H), 3.28(dd, J=12.3, 6.6Hz, 1H), 3.23-3.05(br, 1H), 2.80(dd, J=13.8, 6.6Hz, 1H), 2.46-2.32(m, 2H), 1.78-1.58(m, 5H), 1.48-1.04(m, 4H), 0.95-0.81(m, 2H)。

【0233】

実施例 1 (13)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-((4R)-3-(2-エトキシ-1, 2-ジオキソエチル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 69】



【0234】

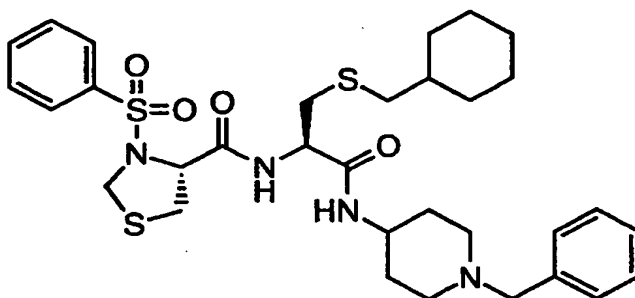
TLC: Rf 0.23 (塩化メチレン:メタノール=19:1)。

【0235】

実施例 1 (14)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-(4R)-3-フェニルスルホニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 70】



【0236】

TLC: Rf 0.36 (塩化メチレン:メタノール=19:1)；

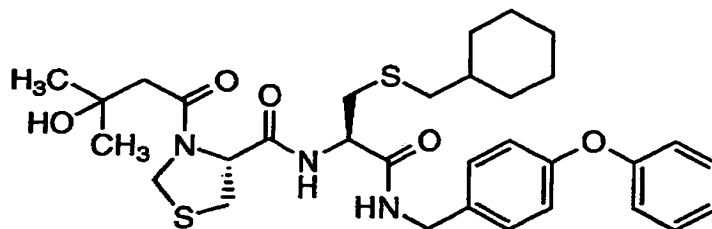
NMR (CD₃OD): δ 7.97-7.92(m,2H), 7.78-7.57(m,3H), 7.32-7.21(m,5H), 4.75(d,J=10.5Hz,1H), 4.61(d,J=10.5Hz,1H), 4.52-4.46(m,2H), 3.74-3.64(m,1H), 3.51(s,2H), 3.18(dd,J=12.0,5.4Hz,1H), 3.03-2.77(m,5H), 2.49-2.38(m,2H), 2.18-2.09(m,2H), 1.94-1.37(m,10H), 1.33-1.08(m,3H), 1.00-0.87(m,2H)。

【0237】

実施例 2

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチリル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 71】



【0238】

3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸 (106 mg) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、氷冷下、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (124 mg)、参考例 6 で製造した化合物 (231 mg) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩 (178 mg) を順次加え、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、塩化メチレン (10 ml) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (15 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：2) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (174 mg) を得た。

【0239】

TLC: R_f 0.22 (ヘキサン：酢酸エチル=1：2) ;

NMR (DMSO-d₆, 100°C) : δ 8.16-8.05(br, 1H), 7.92-7.76(br, 1H), 7.38-7.34(m, 2H), 7.28(d, J=9.0Hz, 2H), 7.11(t, J=7.5Hz, 1H), 6.99-6.92(m, 4H), 4.97-4.90(br, 1H), 4.85(d, J=8.5Hz, 1H), 4.61-4.41(br, 2H), 4.29(d, J=6.0Hz, 2H), 3.34-3.26(br, 1H), 3.18-3.12(m, 1H), 2.89(dd, J=13.0, 5.5Hz, 1H), 2.75(dd, J=13.0, 7.0Hz, 1H), 2.57-2.40(m, 4H), 1.77-1.74(m, 2H), 1.68-1.57(m, 3H), 1.47-1.3

8(m,1H), 1.26-1.09(m,9H), 0.98-0.91(m,2H)。

【0240】

実施例 2 (1) ~ 実施例 2 (7)

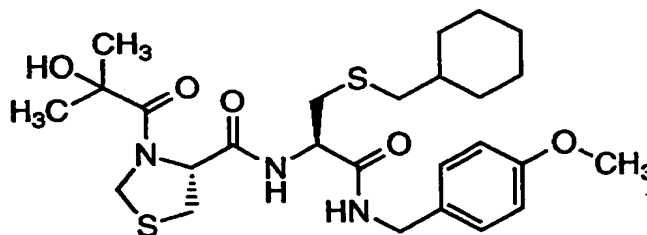
参考例 6 で製造した化合物、および参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 と同様の目的の操作で製造した (2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミドおよび (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミドを、実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

【0241】

実施例 2 (1)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 7 2】



【0242】

TLC: R_f 0.45 (クロロホルム:メタノール=14:1) ;

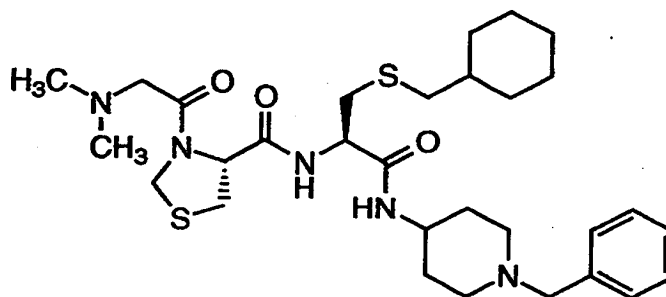
NMR (CD₃OD): δ 7.23-7.20(2H,m), 6.87-6.83(2H,m), 5.42-5.18(1H,m), 4.93-4.62(2H,m), 4.49-4.45(1H,m), 4.40-4.23(2H,m), 3.76(3H,s), 3.38-2.80(4H,m), 2.39(2H,d,J=6.9Hz), 1.84-1.59(5H,m), 1.50-1.07(4H,m), 1.39(3H,s), 1.37(3H,s), 0.98-0.83(2H,m)。

【0243】

実施例 2 (2)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-ジメチルアミノメチルカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 73】



【0244】

TLC: R_f 0.38 (クロロホルム:メタノール=9:1);

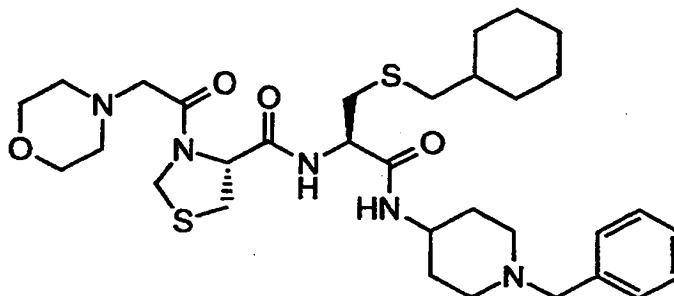
NMR (CD₃OD): δ 7.35-7.20(m, 5H), 5.16-4.63(m, 4H), 4.54-4.35(m, 2H), 3.73-3.55(m, 1H), 3.52(s, 2H), 3.45-3.05(m, 2H), 2.96-2.70(m, 4H), 2.47-2.40(m, 2H), 2.32 and 2.27(s, 6H), 2.23-2.05(m, 2H), 1.90-0.80(m, 15H).

【0245】

実施例 2 (3)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(ピペリジン-1-イルメチルカルボニル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 74】



【0246】

TLC: Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール=9:1);

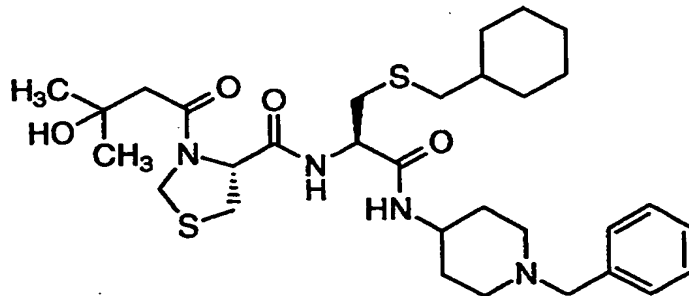
NMR (DMSO-d₆): δ 7.60(br, 1H), 7.36-7.20(m, 6H), 5.03-4.96(m, 1H), 4.92(d, J=9.5Hz, 1H), 4.56-4.50(m, 1H), 4.40-4.35(m, 1H), 3.63-3.54(m, 5H), 3.49(s, 2H), 3.32-3.25(m, 2H), 3.18-3.14(m, 2H), 2.86(dd, J=13.5, 6.0Hz, 1H), 2.80-2.72(m, 3H), 2.56-2.44(m, 4H), 2.44(d, J=7.0Hz, 2H), 2.16-2.09(m, 2H), 1.80-1.56(m, 7H), 1.56-1.37(m, 3H), 1.28-1.10(m, 3H), 1.04-0.93(m, 2H)。

【0247】

実施例 2 (4)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチリル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化75】



【0248】

TLC: Rf 0.63 (クロロホルム:メタノール=9:1);

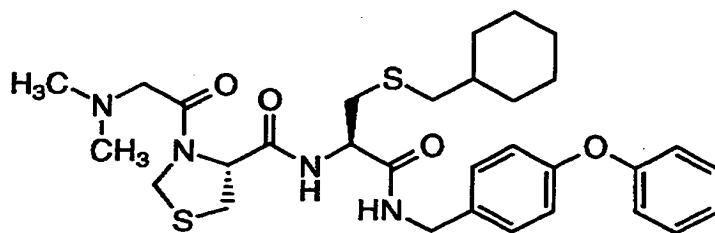
NMR (DMSO-d₆): δ 7.63(br, 1H), 7.34-7.20(m, 6H), 4.94(dd, J=7.2, 4.0Hz, 1H), 4.86(d, J=8.5Hz, 1H), 4.58-4.50(m, 1H), 4.40-4.33(m, 2H), 3.62-3.53(m, 1H), 3.49(s, 2H), 3.31(dd, J=12.0, 7.2Hz, 1H), 3.17(dd, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 2.86(dd, J=13.0, 6.0Hz, 1H), 2.78-2.72(m, 3H), 2.63-2.53(m, 2H), 2.45(d, J=6.5Hz, 2H), 2.16-2.10(m, 2H), 1.80-1.56(m, 7H), 1.56-1.40(m, 3H), 1.30-1.10(m, 3H), 1.25(s, 6H), 1.03-0.94(m, 2H)。

【0249】

実施例 2 (5)

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(2-ジメチルアミノアセチル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 76】



【0250】

TLC: R_f 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1);

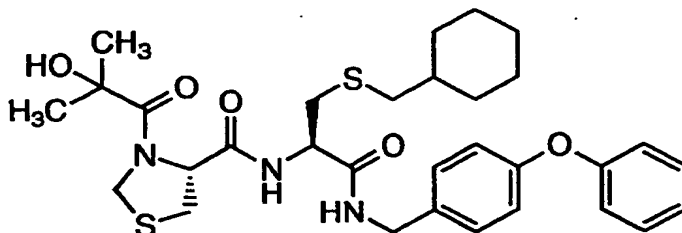
NMR(DMSO-d₆): δ 8.63-8.45 and 8.16-8.14(m,2H), 7.39-7.25(m,4H), 7.13-7.08(m,1H), 6.97-6.92(m,4H), 5.17-5.14 and 4.91-4.74(m,2H), 4.56-4.21(m,4H), 3.38-3.14(m,2H), 3.05-2.92(m,2H), 2.85-2.76(m,1H), 2.70-2.59(m,1H), 2.43-2.34(m,2H), 2.16-2.14(m,6H), 1.74-1.54(m,5H), 1.43-1.29(m,1H), 1.21-0.99(m,3H), 0.92-0.79(m,2H)。

【0251】

実施例 2 (6)

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 77】



【0252】

TLC: Rf 0.28 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2);

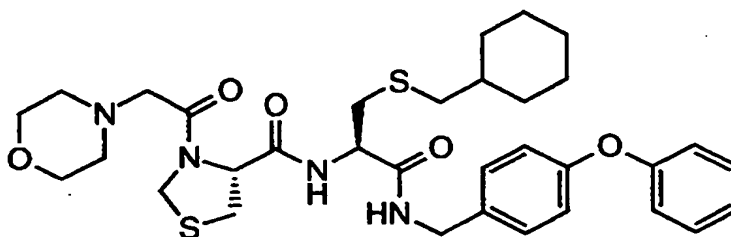
NMR (DMSO- d_6 , 100°C): δ 7.38-7.33(m, 2H), 7.28(d, J=8.5Hz, 2H), 7.11(t, J=7.5Hz, 1H), 6.98-6.91(m, 4H), 5.28(d, J=10.0Hz, 1H), 5.21-5.12(br, 1H), 4.54(d, J=10.0Hz, 1H), 4.43(t, J=6.5Hz, 1H), 4.28(s, 2H), 3.22(dd, J=11.5, 7.0Hz, 1H), 3.12(dd, J=11.5, 4.5Hz, 1H), 2.88(dd, J=13.5, 6.0Hz, 1H), 2.80(dd, J=13.5, 7.0Hz, 1H), 2.44-2.40(m, 2H), 1.77-1.72(m, 2H), 1.68-1.56(m, 3H), 1.47-1.33(m, 7H), 0.98-0.89(m, 2H).

【0253】

実施例 2 (7)

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(モルホリン-4-イルメチルカルボニル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 78】



【0254】

TLC: Rf 0.46 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

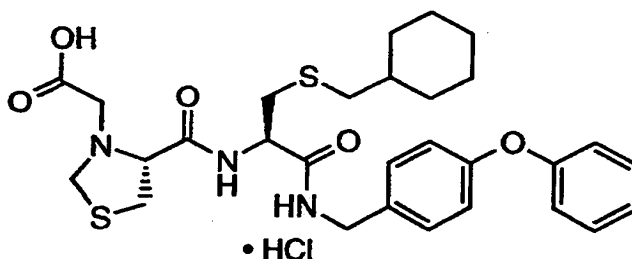
NMR (DMSO- d_6 , 100°C) : δ 8.18-8.10(br, 1H), 7.90-7.77(br, 1H), 7.38-7.34(m, 2H), 7.29(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.11(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.99-6.92(m, 4H), 5.12-4.90(br, 2H), 4.57-4.43(br, 2H), 4.29(d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.56(t, $J=5.0$ Hz, 4H), 3.31-3.22(m, 2H), 3.15-3.10(m, 2H), 2.88(dd, $J=13.5, 6.0$ Hz, 1H), 2.76(dd, $J=13.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.47-2.41(m, 6H), 1.77-1.74(m, 2H), 1.68-1.57(m, 3H), 1.47-1.38(m, 1H), 1.25-1.09(m, 3H), 0.98-0.91(m, 2H)。

【0255】

実施例 3

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-カルボキシメチルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

【化79】



【0256】

参考例6で製造した化合物(300mg)および40%グリオキシル酸(1.0ml)を塩化メチレン(4ml)およびエタノール(10ml)の混合溶液に溶解し、水素化シアノホウ素ナトリウム(124mg)を加え、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pHを約5.5にした後、室温で3時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製した。精製物を酢酸エチル(5ml)に溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液(0.25ml)を加えて、攪拌した後、溶媒を留去し、下記物性値を有する本発明化合物(260mg)を得た。

【0257】

NMR (CD₃OD) : δ 7.38-7.26(m, 4H), 7.13-7.04(m, 1H), 6.97-6.88(m, 4H), 4

.64(d, J=10.6Hz, 1H), 4.55(dd, J=8.2, 6.0Hz, 1H), 4.48(dd, J=7.7, 5.4Hz, 1H), 4.38-4.32(m, 3H), 4.12(d, J=17.2Hz, 1H), 4.00(d, J=17.2Hz, 1H), 3.50(dd, J=11.7, 7.7Hz, 1H), 3.34(dd, J=11.7, 5.4Hz, 1H), 2.96(dd, J=13.6, 6.0Hz, 1H), 2.82(dd, J=13.6, 8.2Hz, 1H), 2.44(d, J=6.8Hz, 2H), 1.90-0.80(m, 11H)。

実施例 3 (1) ~ 実施例 3 (13)

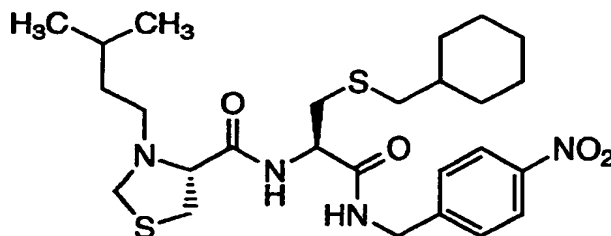
参考例 6 で製造した化合物、および参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 と同様の目的の操作で製造した (2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミドおよび (2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミドを、実施例 3 と同様の目的の操作 (ただし、塩酸塩にする操作は行なわなかった) に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

【0258】

実施例 3 (1)

(2R) - N - (4 - ニトロベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - (3 - メチルブチル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

【化 80】



【0259】

TLC: Rf 0.66 (酢酸エチル: ヘキサン = 1: 1);

NMR (CDCl₃): δ 8.22-8.16(2H, m), 7.96(1H, d, J=7.4Hz), 7.48-7.42(2H, m), 7.13(1H, t, J=6.6Hz), 4.60(1H, dd, J=15.8, 5.8Hz), 4.51(1H, dd, J=15.8, 6.4Hz)

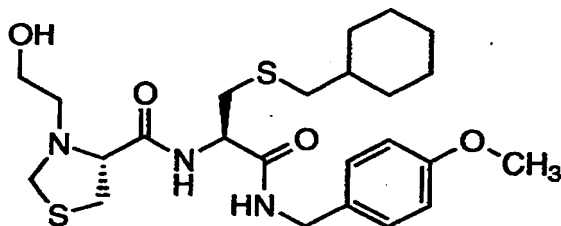
, 4.50-4.39(1H,m), 4.11(1H,d,J=10.4Hz) 3.99(1H,dd,J=10.4,0.6Hz), 3.90(1H,dd,J=7.4,2.4Hz), 3.51(1H,dd,J=11.0,2.4Hz), 3.07(1H,dd,J=11.0,7.4Hz), 2.96(1H,dd,J=13.6,6.6Hz), 2.84(1H,dd,J=13.6,7.0Hz), 2.70-2.41(4H,m), 1.88-0.80(20H,m)。

【0260】

実施例 3 (2)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 8 1】



【0261】

TLC: Rf 0.61 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

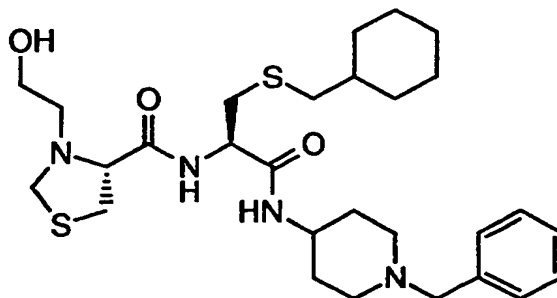
NMR (CD₃OD): δ 7.22-7.19(2H,m), 6.87-6.84(2H,m), 4.49(1H,dd,J=8.6,5.1Hz), 4.37-4.24(3H,m), 4.11-4.06(2H,m), 3.77-3.62(2H,m), 3.76(3H,s), 3.42(1H,dd,J=10.8,2.6Hz), 3.07(1H,dd,J=10.8,7.5Hz), 2.96(1H,dd,J=14.1,5.1Hz), 2.80(1H,dd,J=14.1,8.6Hz), 2.80-2.61(2H,m), 2.44-2.33(2H,m), 1.80-1.60(5H,m), 1.50-1.07(4H,m), 0.99-0.83(2H,m)。

【0262】

実施例 3 (3)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 8 2】



【0263】

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール=9:1);

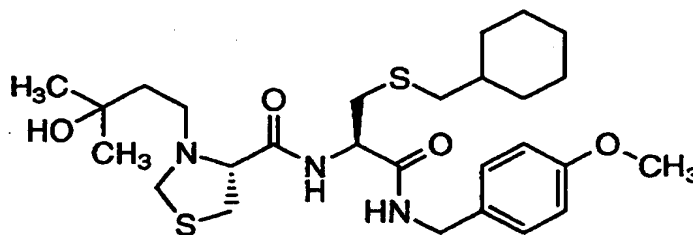
NMR (CD₃OD): δ 7.34-7.20(m, 5H), 4.44(dd, J=8.4, 5.4Hz, 1H), 4.24(d, J=10.2Hz, 1H), 4.09-4.04(m, 2H), 3.80-3.57(m, 3H), 3.52(s, 2H), 3.39(dd, J=10.8, 2.3Hz, 1H), 3.09(dd, J=10.8, 7.4Hz, 1H), 2.96-2.60(m, 6H), 2.42(d, J=7.0Hz, 2H), 2.20-2.04(m, 2H), 1.90-0.82(m, 15H).

【0264】

実施例 3 (4)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 8 3】



TLC: Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール=19:1);

NMR (CD₃OD): δ 7.24-7.19(m, 2H), 6.88-6.83(m, 2H), 4.47(dd, J=7.5, 5.7Hz, 1H), 4.39-4.23(m, 2H), 4.20(d, J=10.2Hz, 1H), 4.12-4.02(m, 2H), 3.76(s, 3H)

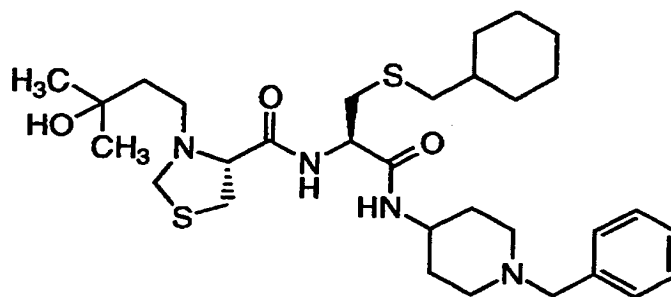
, 3.42(dd, J=10.6, 2.6Hz, 1H), 3.07(dd, J=10.6, 7.6Hz, 1H), 3.00-2.60(m, 4H), 2.38(d, J=7.0Hz, 2H), 1.87-0.80(m, 13H), 1.21(s, 6H)。

【0265】

実施例 3 (5)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 84】



【0266】

TLC: Rf 0.69 (クロロホルム:メタノール=9:1);

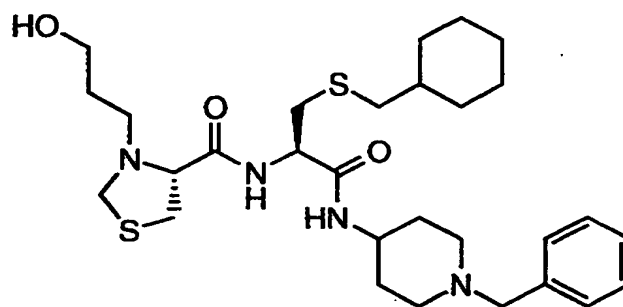
NMR (CD₃OD): δ 7.34-7.20(m, 5H), 4.42(dd, J=7.4, 5.6Hz, 1H), 4.19(d, J=10.2Hz, 1H), 4.07-4.02(m, 2H), 3.74-3.56(m, 1H), 3.53(s, 2H), 3.41(dd, J=10.6, 2.6Hz, 1H), 3.07(dd, J=10.6, 7.4Hz, 1H), 2.95-2.60(m, 6H), 2.41(d, J=7.0Hz, 2H), 2.22-2.05(m, 2H), 1.91-0.82(m, 17H), 1.21(s, 6H)。

【0267】

実施例 3 (6)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(3-ヒドロキシプロピル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 85】



【0268】

TLC: Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール=9:1);

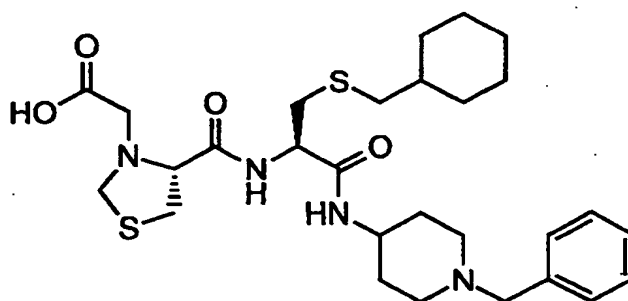
NMR (CD₃OD): δ 7.35-7.20(m, 5H), 4.42(dd, J=7.4, 5.8Hz, 1H), 4.21-4.16(m, 1H), 4.06-4.01(m, 2H), 3.76-3.56(m, 3H), 3.53(s, 2H), 3.40(dd, J=10.6, 2.5Hz, 1H), 3.07(dd, J=10.6, 7.4Hz, 1H), 2.96-2.58(m, 6H), 2.41(d, J=7.0Hz, 2H), 2.21-2.05(m, 2H), 1.90-0.82(m, 17H).

【0269】

実施例 3 (7)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-カルボキシメチルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 86】



【0270】

TLC: Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール=9:1);

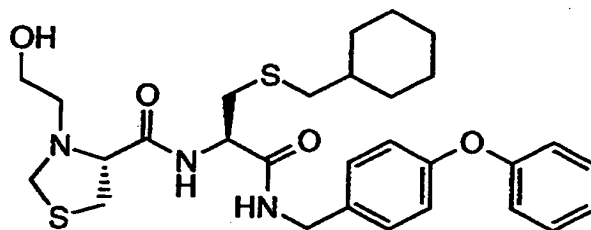
NMR (CD₃OD) : δ 7.55-7.43(m, 5H), 4.47(dd, J=8.0, 5.2Hz, 1H), 4.28(s, 2H), 4.24(d, J=10.2Hz, 1H), 4.04(d, J=10.2Hz, 1H), 4.00-3.89(m, 2H), 3.56-3.22(m, 6H), 3.14-2.86(m, 4H), 2.42(d, J=6.6Hz, 2H), 2.10-0.80(m, 15H)。

【0271】

実施例 3 (8)

(2R) -N-(4-フェノキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R) -3-(2-ヒドロキシエチル) チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

【化 87】



【0272】

TLC : R_f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

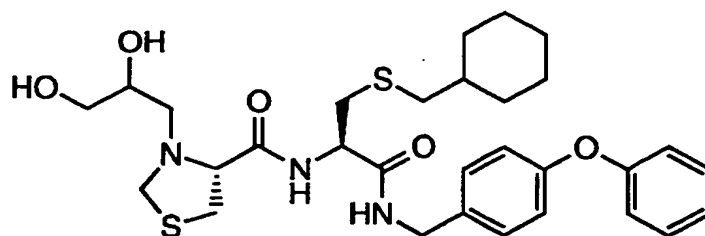
NMR (CD₃OD) : δ 7.33-7.09(m, 4H), 7.13-7.04(m, 1H), 6.97-6.89(m, 4H), 4.50(dd, J=8.4, 5.3Hz, 1H), 4.36(s, 2H), 4.26(d, J=10.0Hz, 1H), 4.13-4.05(m, 2H), 3.80-3.60(m, 2H), 3.43(dd, J=10.7, 2.8Hz, 1H), 3.08(dd, J=10.7, 7.5Hz, 1H), 2.99(dd, J=14.0, 5.3Hz, 1H), 2.81(dd, J=14.0, 8.4Hz, 1H), 2.82-2.58(m, 2H), 2.40(d, J=7.0Hz, 2H), 1.88-0.80(m, 11H)。

【0273】

実施例 3 (9)

(2R) -N-(4-フェノキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R) -3-(2,3-ジヒドロキシプロピル) チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

【化 88】



【0274】

TLC: Rf 0.27 (クロロホルム:メタノール=19:1);

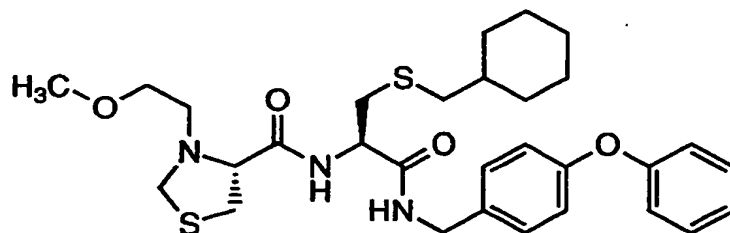
NMR(CDCl₃): δ 8.27(brt, J=9.3Hz, 1H), 7.38-6.94(m, 10H), 4.58-4.39(m, 3H), 4.22-4.14(m, 1H), 4.00-3.12(m, 7H), 3.00-2.55(m, 4H), 2.44(d, J=7.0Hz, 2H), 1.87-0.80(m, 11H)。

【0275】

実施例 3 (10)

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(2-メトキシエチル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 89】



【0276】

TLC: Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール=19:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.38-7.26(m, 4H), 7.14-7.05(m, 1H), 6.97-6.90(m, 4H), 4.49(dd, J=7.6, 5.7Hz, 1H), 4.37(s, 2H), 4.20(d, J=10.0Hz, 1H), 4.12-4.06(m, 2H), 3.61-3.54(m, 2H), 3.42-3.35(m, 1H), 3.34(s, 3H), 3.08(dd, J=11.0, 7.6Hz, 1H)

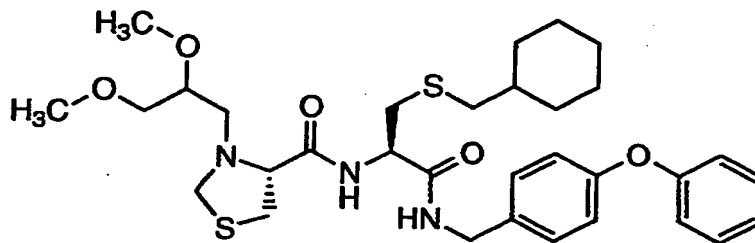
, 2.96(dd, J=13.7, 5.7Hz, 1H), 2.90-2.73(m, 3H), 2.41(d, J=6.8Hz, 2H), 1.90-0.80(m, 11H)。

【0277】

実施例 3 (11)

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(2,3-ジメトキシプロピル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化90】



【0278】

TLC: Rf 0.63 (クロロホルム:メタノール=19:1);

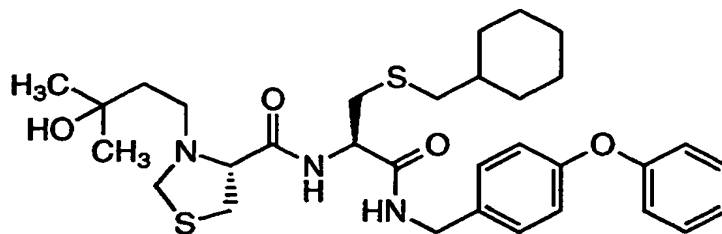
NMR(CD₃OD): δ 7.38-7.25(m, 4H), 7.13-7.05(m, 1H), 6.98-6.88(m, 4H), 4.55-4.46(m, 1H), 4.37(s, 2H), 4.21-4.04(m, 3H), 3.62-3.46(m, 3H), 3.42 and 3.41(s, 3H), 3.40-3.30(m, 1H), 3.35 and 3.34(s, 3H), 3.16-2.60(m, 5H), 2.40(d, J=6.6Hz, 2H), 1.87-0.80(m, 11H)。

【0279】

実施例 3 (12)

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 9 1】



【0280】

TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール=19:1);

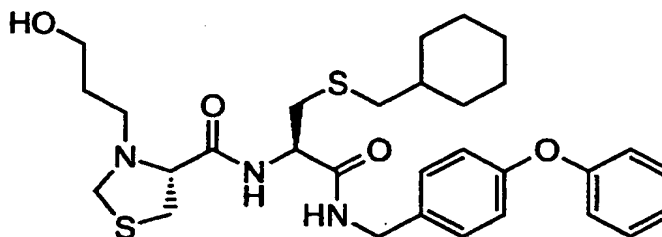
NMR (CD₃OD): δ 7.37-7.27(m,4H), 7.14-7.05(m,1H), 6.97-6.90(m,4H), 4.48(dd, J=7.5, 5.7Hz, 1H), 4.40(d, J=14.9Hz, 1H), 4.33(d, J=14.9Hz, 1H), 4.19(d, J=9.9Hz, 1H), 4.10-4.03(m, 2H), 3.42(dd, J=10.8, 2.6Hz, 1H), 3.07(dd, J=10.8, 7.8Hz, 1H), 2.97(dd, J=13.8, 5.7Hz, 1H), 2.83(dd, J=13.8, 7.5Hz, 1H), 2.78-2.61(m, 2H), 2.39(d, J=6.9Hz, 2H), 1.21(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.86-0.84(m, 13H).

【0281】

実施例 3 (13)

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(3-ヒドロキシプロピル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 9 2】



TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール=19:1);

NMR (CD₃OD): δ 7.38-7.27(m,4H), 7.14-7.04(m,1H), 6.98-6.90(m,4H), 4.49(dd, J=7.4, 5.6Hz, 1H), 4.45-4.28(m, 2H), 4.19(d, J=10.2Hz, 1H), 4.10-4.02(

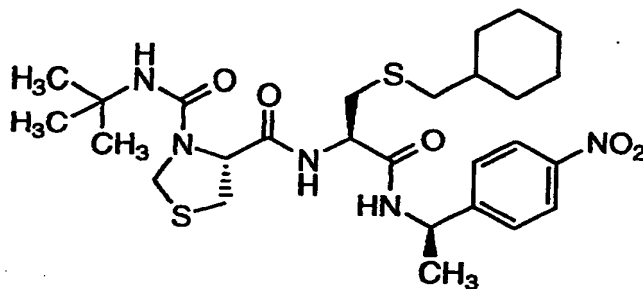
m, 2H), 3.75-3.67(m, 2H), 3.42(dd, J=10.7, 2.5Hz, 1H), 3.07(dd, J=10.7, 7.6Hz, 1H), 2.96(dd, J=13.8, 5.6Hz, 1H), 2.84(dd, J=13.8, 7.4Hz, 1H), 2.76-2.57(m, 2H), 2.39(d, J=7.0Hz, 2H), 1.90-0.80(m, 13H)。

【0282】

実施例 4

(2R)-N-((1R)-1-(4-ニトロフェニル)エチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-*t*-ブチルカルバモイルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化93】



【0283】

参考例1→参考例2→参考例3→参考例4→参考例5と同様の目的の操作によって製造した(2R)-N-((1R)-1-(4-ニトロフェニル)エチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩(109mg)、*t*-ブチルイソシアネート(0.027ml)およびトリエチルアミン(0.03ml)の塩化メチレン(3ml)溶液を一晩還流した。反応混合溶液を1N塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：2)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(86mg)を得た。

【0284】

TLC: R_f 0.31 (酢酸エチル：ヘキサン=1：1)；

NMR(CDCl₃): δ 8.18-8.11(2H, m), 7.78(1H, d, J=7.4Hz), 7.60-7.53(2H, m)

, 7.22(1H,d,J=8.8Hz), 5.20-5.06(1H,m), 4.75(1H,q,J=3.2Hz), 4.65(1H,ddd,J=8.8,5.6,3.6Hz) 4.50(1H,s), 4.43(1H,d,J=7.4Hz), 4.38(1H,d,J=7.4Hz), 3.38(1H,dd,J=12.2,2.8Hz), 3.29(1H,dd,J=12.2,6.2Hz), 3.24(1H,dd,J=13.6,4.0Hz), 2.77(1H,dd,J=13.6,5.6Hz), 2.23(1H,dd,J=12.4,6.6Hz), 2.13(1H,dd,J=12.4,7.0Hz), 1.80-0.64(23H,m)。

【0285】

実施例 5 ～ 実施例 5 (10)

参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 と同様目的の操作によって、以下の本発明化合物を得た。

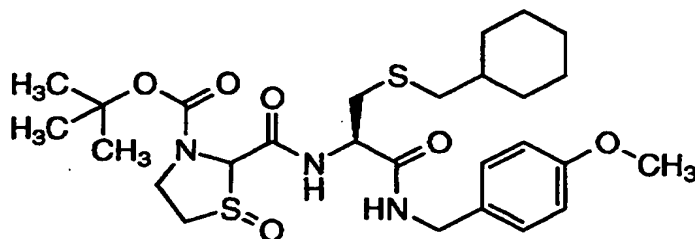
なお、実施例 1 (4) の化合物は参考例 2 の操作の後に酸化の操作を行なった。

【0286】

実施例 5

(2R) - N - (4-メトキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2RS) - 3-tert-ブトキシカルボニル - 1-オキソチアゾリジン - 2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

【化 9 4】



【0287】

TLC: Rf 0.61, 0.52 (酢酸エチル);

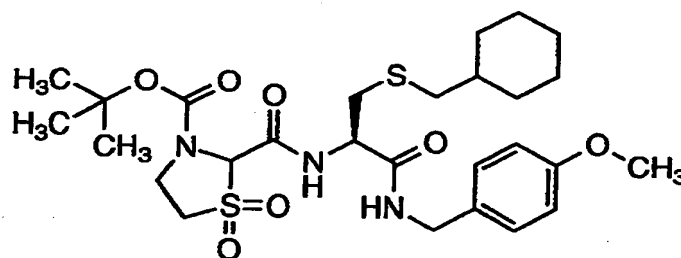
NMR (CD₃OD): δ 7.22-7.19(2H,m), 6.87-6.83(2H,m), 5.56-5.43(1H,m), 4.53-4.46(1H,m), 4.35-4.25(2H,m), 4.18-4.09(2H,m), 3.76-3.75(3H,m), 3.36-3.22(2H,m), 3.10-2.85(2H,m), 2.79-2.69(1H,m), 2.46-2.34(2H,m), 1.86- 0.84(20H,m)。

【0288】

実施例 5 (1)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2RS)-3-tert-ブトキシカルボニル-1,1-ジオキソチアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 9 5】



【0289】

TLC: R_f 0.59 (塩化メチレン: 酢酸エチル = 3 : 1);

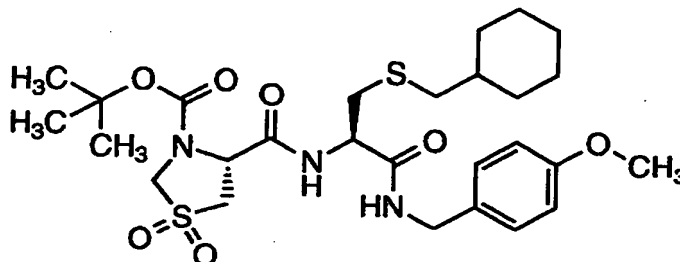
NMR (CD₃OD): δ 7.25-7.18(2H,m), 6.87-6.80(2H,m), 5.16-5.07(1H,m), 4.58-4.50(1H,m), 4.33-4.30(2H,m), 4.07-3.96(1H,m), 3.86-3.68(1H,m), 3.75(3H,s), 3.60-3.20(2H,m), 3.07-2.73(2H,m), 2.42(2H,d,J=7.0Hz), 1.89-1.60(5H,m), 1.50-1.11(4H,m), 1.46-1.39(9H,m), 1.01-0.82(2H,m).

【0290】

実施例 5 (2)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニル-1,1-ジオキソチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 9 6】



【0291】

TLC: Rf 0.53 (塩化メチレン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

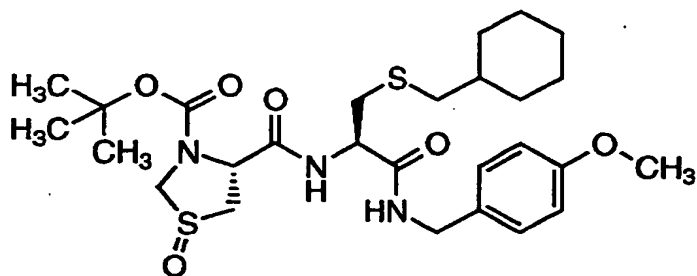
NMR (CD₃OD) : δ 7.24-7.19(2H,m), 6.88-6.83(2H,m), 5.07-4.85(1H,m), 4.75(1H,dd,J=12.0,1.7Hz), 4.49(1H,t,J=6.8Hz), 4.37-4.30(3H,m), 3.76(3H,s), 3.75-3.50(1H,m), 3.50-3.30(1H,m), 2.97-2.73(2H,m), 2.41(2H,d,J=6.6Hz), 1.87-1.55(5H,m), 1.50-1.08(4H,m), 1.47(9H,s), 1.04-0.81(2H,m)。

【0292】

実施例 5 (3)

(2R) - N - (4-メトキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3-tert-ブトキシカルボニル - 1-オキソチアゾリジン - 4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

【化 97】



【0293】

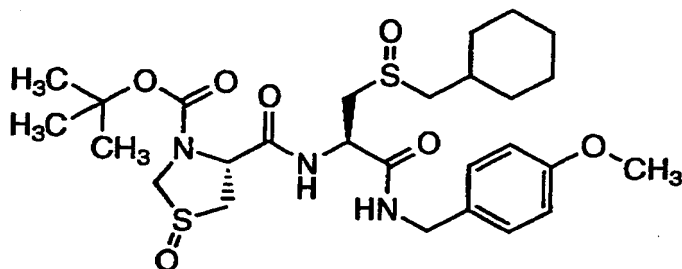
TLC: Rf 0.40 (クロロホルム: メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.23-7.20(2H,m), 6.87-6.82(2H,m), 5.13-4.83(1H,m), 4.70-4.20(5H,m), 3.76 and 3.75(3H,s), 3.60-3.30(2H,m), 3.12-2.72(2H,m), 2.43-2.38(2H,m), 1.85-1.60(5H,m), 1.50-1.09(4H,m), 1.45 and 1.47(9H,s), 1.00-0.83(2H,m)。

実施例 5 (4)

(2R) - N - (4-メトキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルスルフィニル - 2 - ((4R) - 3-tert-ブトキシカルボニル - 1-オキソチアゾリジン - 4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

【化 98】



【0294】

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール=14:1);

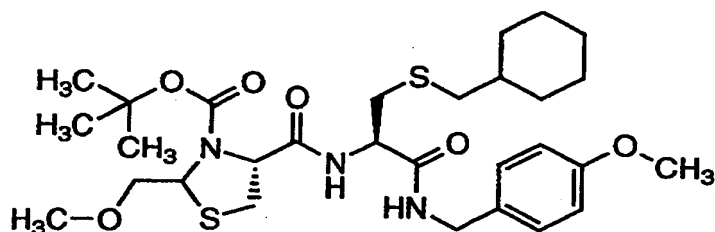
NMR (CD₃OD): δ 7.23-7.17(2H,m), 6.88-6.81(2H,m), 5.10-4.70(1H,m), 4.65-4.50(2H,m), 4.41-4.10(3H,m), 3.75(3H,s), 3.67-2.85(4H,m), 2.85-2.57(2H,m), 2.02-1.00(11H,m), 1.48-1.45(9H,m)。

【0295】

実施例 5 (5)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2RS,4R)-3-tert-ブトキシカルボニル-2-メトキシメチルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 99】



【0296】

TLC: Rf 0.24 (酢酸エチル:ヘキサン=2:3);

NMR (CD₃OD): δ 7.26-7.20(m,2H), 6.88-6.82(m,2H), 5.26(t,J=5Hz,1H), 4.57-4.44(m,2H), 4.38-4.23(m,2H), 3.84(dd,J=10,5Hz,1H), 3.76(s,3H), 3.58

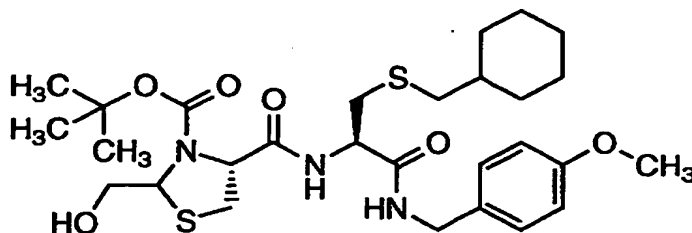
(dd, J=10, 3Hz, 1H), 3.47(s, 3H), 3.35-3.29(m, 2H), 2.97-2.63(m, 2H), 2.41(bd, J=6Hz, 2H), 1.86-1.60(m, 5H), 1.51-1.07(m, 13H), 0.99-0.83(m, 2H)。

【0297】

実施例 5 (6)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2RS, 4R)-3-tert-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化100】



【0298】

TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル:塩化メチレン=1:2) ;

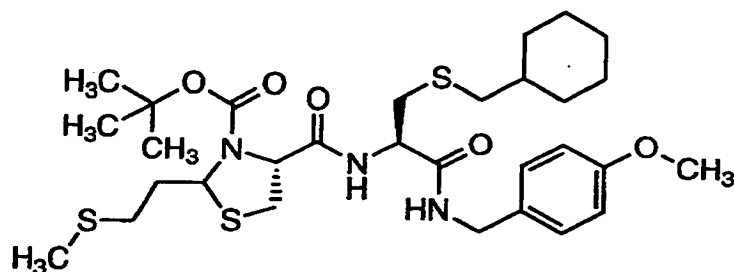
NMR (CDCl₃): δ 7.75-7.53(b, 1H), 7.25-7.15(m, 3H), 6.83-6.80(m, 2H), 5.30-5.10(m, 1H), 4.70-4.62(m, 1H), 4.62-4.46(m, 1H), 4.46-4.28(m, 2H), 4.20-3.98(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.67(dd, J=11, 3Hz, 1H), 3.39(dd, J=12, 6Hz, 1H), 3.33(dd, J=12, 8Hz, 1H), 3.05-2.85(b, 2H), 2.49-2.32(m, 2H), 1.83-1.57(m, 6H), 1.50-1.30(m, 10H), 1.30-1.03(m, 3H), 1.00-0.81(m, 2H)。

【0299】

実施例 5 (7)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2RS, 4R)-3-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-メチルチオエチル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 101】



【0300】

TLC: Rf 0.57 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

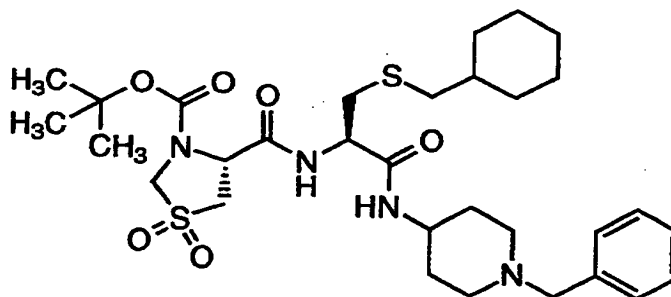
NMR(CDCl₃): δ 7.35-7.13(m,4H), 6.88-6.80(m,2H), 5.28(dd,J=9,6Hz,1H), 4.64(t,J=8Hz,1H), 4.61-4.51(m,1H), 4.42(dd,J=15,6Hz,1H), 4.33(dd,J=15,6Hz,1H), 3.78(s,3H), 3.37-3.29(m,2H), 3.25-3.10(m,1H), 2.80(dd,J=14,6Hz,1H), 2.69-2.50(m,2H), 2.48-2.20(m,3H), 2.12(s,3H), 2.03-1.87(m,1H), 1.82-1.55(m,5H), 1.51-1.33(m,10H), 1.30-1.03(m,3H), 1.00-0.78(m,2H)。

【0301】

実施例 5 (8)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニル-1,1-ジオキソチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 102】



TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール=19:1);

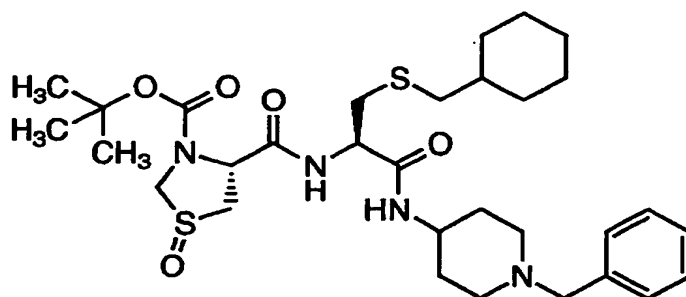
NMR (CD₃OD) : δ 7.35-7.20(m, 5H), 5.07-4.86(m, 1H), 4.74(dd, J=11.8, 1.6 Hz, 1H), 4.43(t, J=7.0Hz, 1H), 4.34(d, J=11.8Hz, 1H), 3.74-3.56(m, 2H), 3.55(s, 2H), 3.50-3.35(m, 1H), 2.95-2.70(m, 4H), 2.45(d, J=6.6Hz, 2H), 2.26-2.08(m, 2H), 1.92-0.83(m, 15H), 1.48(m, 9H)。

【0302】

実施例 5 (9)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニル-1-オキソチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化103】



【0303】

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

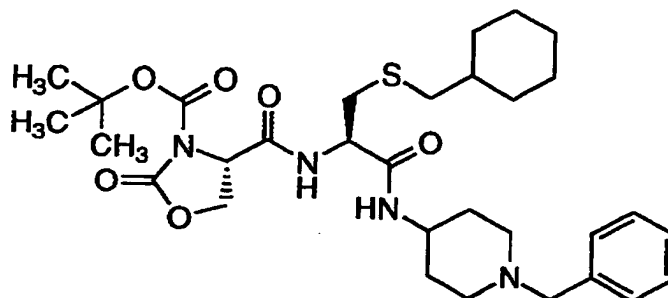
NMR (CD₃OD) : δ 7.35-7.20(m, 5H), 5.16-4.90(m, 1H), 4.70-4.18(m, 3H), 3.74-3.40(m, 3H), 3.52(s, 2H), 3.20-2.70(m, 4H), 2.47-2.40(m, 2H), 2.23-2.04(m, 2H), 1.93-0.80(m, 15H), 1.50(s, 9H)。

【0304】

実施例 5 (10)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-((4S)-3-tert-ブトキシカルボニル-2-オキソオキサゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 104】



【0305】

TLC: R_f 0.28 (メタノール: クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.32-7.25(m, 5H), 7.19(d, J=6.9Hz, 1H), 6.46(d, J=8.1Hz, 1H), 4.70(dd, J=8.4, 5.4Hz, 1H), 4.50-4.37(m, 3H), 3.86-3.72(m, 1H), 3.51(s, 2H), 2.95(dd, J=14.1, 4.8Hz, 1H), 2.82-2.78(m, 2H), 2.69(dd, J=13.8, 8.1Hz, 1H), 2.54(dd, J=12.9, 6.9Hz, 1H), 2.47(dd, J=12.9, 6.9Hz, 1H), 2.20-2.13(m, 2H), 1.96-1.38(m, 19H), 1.32-1.06(m, 3H), 1.02-0.84(m, 2H)。

【0306】

実施例 6 ~ 実施例 6 (2)

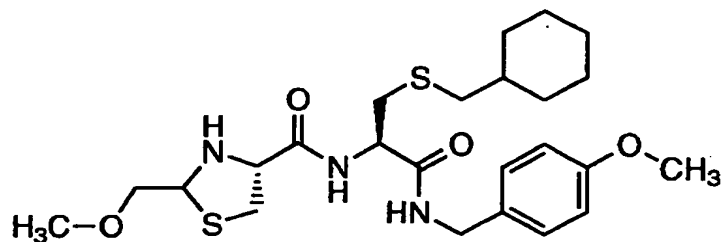
実施例 5 (5) ~ 実施例 5 (7) で製造した化合物を、参考例 5 → 参考例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

【0307】

実施例 6

(2R) - N - (4-メトキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2RS, 4R) - 2-メトキシメチルチアゾリジン - 4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

【化 105】



【0308】

TLC: R_f 0.42 and 0.38 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 19) ;

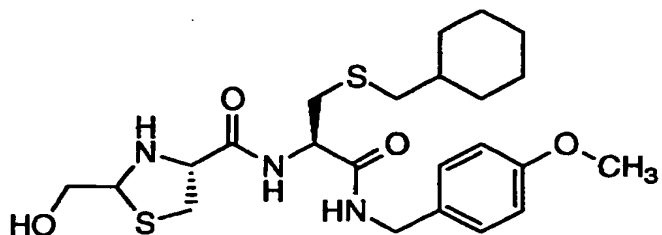
NMR (CD₃OD) : δ 7.25-7.18(m, 2H), 6.89-6.83(m, 2H), 4.77 and 4.72(t, J=6Hz, 1H), 4.54-4.45(m, 1H), 4.34(d, J=15Hz, 1H), 4.30(d, J=15Hz, 1H), 4.26-4.20(m) and 4.02(t, J=6Hz)(1H), 3.76(s, 3H), 3.64-3.45(m, 2H), 3.40 and 3.39(s, 3H), 3.29-3.15(m, 1H), 3.09-3.00(m, 1H), 2.98-2.77(m, 2H), 2.43-2.37(m, 2H), 1.86-1.60(m, 5H), 1.50-1.34(m, 1H), 1.34-1.06(m, 3H), 0.99-0.84(m, 2H)。

【0309】

実施例 6 (1)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2RS, 4R) - 2 - ヒドロキシメチルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

【化 106】



【0310】

TLC: R_f 0.39 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 19) ;

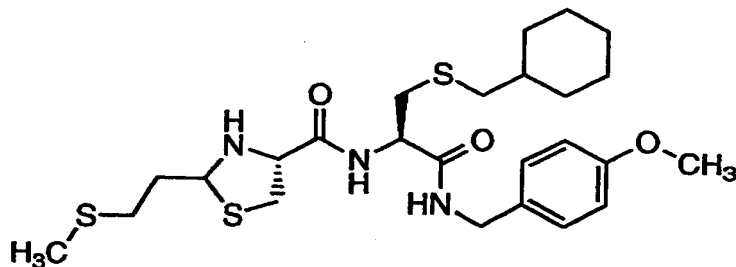
NMR (CD₃OD) : δ 7.26-7.18(m, 2H), 6.90-6.83(m, 2H), 4.70(t, J=5Hz) and 4.63(t, J=6Hz) (1H), 4.53-4.46(m, 1H), 4.34(d, J=15Hz, 1H), 4.29(d, J=15Hz, 1H), 4.26-4.21(m) and 4.03(t, J=8Hz) (1H), 3.76(s, 3H), 3.75-3.56(m, 2H), 3.28-3.14(m, 1H), 3.05(dd, J=10, 7Hz, 1H), 2.97-2.88(m, 1H), 2.86-2.76(m, 1H), 2.39 and 2.41(d, J=7Hz, 2H), 1.83-1.57(m, 5H), 1.50-1.30(m, 1H), 1.30-1.03(m, 3H), 1.00-0.81(m, 2H)。

【0311】

実施例 6 (2)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2RS, 4R)-2-(2-メチルチオエチル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化107】



【0312】

TLC : R_f 0.31 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 99) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.25-7.18(m, 2H), 6.90-6.83(m, 2H), 4.65(t, J=6Hz, 1H), 4.58-4.45(m, 1H), 4.39-4.25(m, 2H), 4.30-4.25(m) and 3.92(t, J=8Hz) (1H), 3.77(s, 3H), 3.41-2.78(m, 4H), 2.71-2.58(m, 2H), 2.39 and 2.41(d, J=7Hz, 2H), 2.23-2.08(m, 1H), 2.10(s, 3H), 2.05-1.92(m, 1H), 1.86-1.58(m, 5H), 1.50-1.34(m, 1H), 1.34-1.06(m, 3H), 1.00-0.84(m, 2H)。

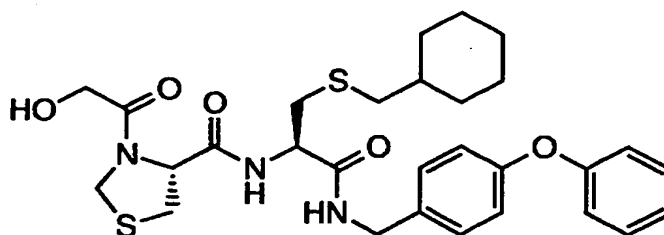
【0313】

実施例 7

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-ヒドロキシメチルカルボニルチアゾリジン-4-イルカル

ボニルアミノ) プロパンアミド

【化 108】



【0314】

実施例 1 (5) で製造した化合物 (185 mg) をメタノール (10 ml) に溶解し、1 N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.4 ml) を加えて、室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合溶液に 1 N 塩酸を加えて中和後、濃縮した。残留物に水を加えて塩化メチレンで濃縮した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物 (172 mg) を得た。

【0315】

TLC: R_f 0.41 (クロロホルム: メタノール = 19:1);

NMR (CD₃OD): δ 7.37-7.29(m, 4H), 7.13-7.04(m, 1H), 7.00-6.89(m, 4H), 4.95-4.14(m, 8H), 3.43-3.30(m, 1H), 3.23-3.08(m, 1H), 2.97(dd, J=13.8, 6.3 Hz, 1H), 2.79(dd, J=13.8, 7.8 Hz, 1H), 2.44-2.40(m, 2H), 1.90-0.80(m, 11H)。

【0316】

実施例 7 (1) ~ 実施例 7 (2)

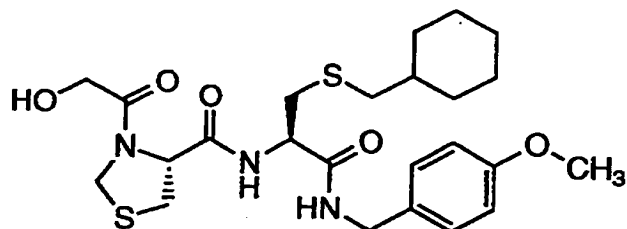
実施例 1 (2) および実施例 1 (4) で製造した化合物を、実施例 7 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

【0317】

実施例 7 (1)

(2R) - N - (4-メトキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3-ヒドロキシメチルカルボニルチアゾリジン - 4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

【化 109】



【0318】

TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール=9:1);

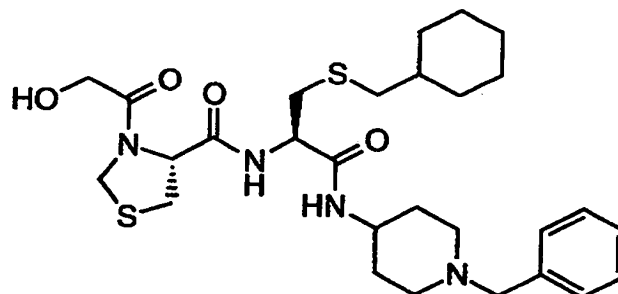
NMR(CD₃OD): δ 7.24-7.21(2H,m), 6.86-6.83(2H,m), 4.86-4.45(4H,m), 4.40-4.10(4H,m), 3.76(3H,s), 3.45-2.92(3H,m), 2.81-2.71(1H,m), 2.42-2.39(2H,m), 1.85-1.60(5H,m), 1.50-1.08(4H,m), 0.99-0.84(2H,m)。

【0319】

実施例 7 (2)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-ヒドロキシメチルカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 110】



【0320】

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.35-7.20(m,5H), 4.90-4.00(m,6H), 3.75-3.53(m,1H), 3

.53(s,2H), 3.45-2.66(m,6H), 2.43(d,2H,J=6.8Hz), 2.20-2.05(m,2H), 1.90-0.80(m,15H)。

【0321】

実施例 8 ～ 実施例 8 (1)

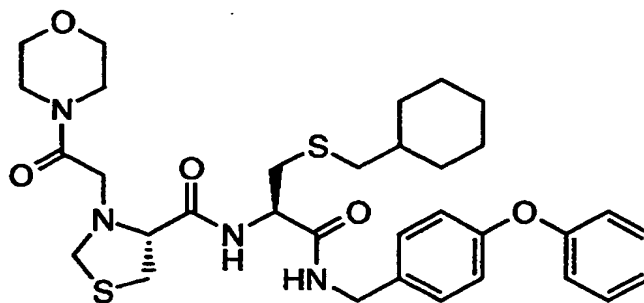
実施例 3 および 3 (7) で製造した化合物を、実施例 2 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

【0322】

実施例 8

(2R) - N - (4 - フェノキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - (モルホリン - 4 - イルカルボニルメチル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

【化 111】



【0323】

TLC: R_f 0.41 (クロロホルム: メタノール = 19:1) ;

NMR (CD₃OD): δ 7.38-7.23(m,4H), 7.12-7.04(m,1H), 6.99-6.87(m,4H), 4.55(dd,J=7.6,5.3Hz,1H), 4.43(d,J=15.0Hz,1H), 4.35(d,J=15.0Hz,1H), 4.25(d,J=10.5Hz,1H), 4.06(d,J=10.5Hz,1H), 4.05-4.00(m,1H), 3.72-3.42(m,10H), 3.39-3.31(m,1H), 3.20(dd,J=11.0,8.0Hz,1H), 3.00(dd,J=13.8,5.3Hz,1H), 2.90(dd,J=13.8,7.6Hz,1H), 2.40(d,J=6.6Hz,2H), 1.90-0.80(m,11H)。

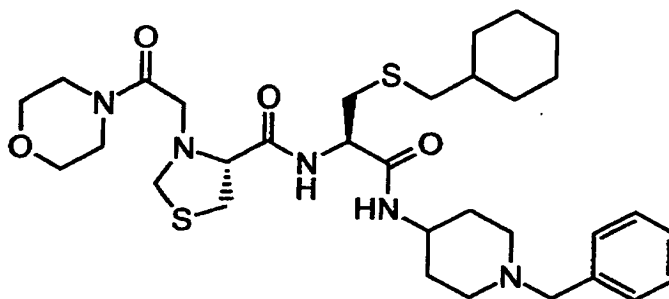
【0324】

実施例 8 (1)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメ

チルチオー 2-((4R)-3-(ピペリジン-1-イルカルボニルメチル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 112】



【0325】

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール=9:1);

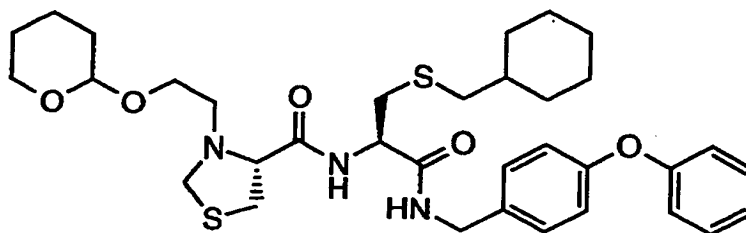
NMR (CD₃OD): δ 7.35-7.20(m, 5H), 4.46(dd, J=7.5, 5.0Hz, 1H), 4.25(d, J=10.0Hz, 1H), 4.07(d, J=10.0Hz, 1H), 4.06-4.00(m, 1H), 3.76-3.48(m, 11H), 3.51(s, 2H), 3.37(dd, J=11.0, 3.4Hz, 1H), 3.18(dd, J=11.0, 8.0Hz, 1H), 2.99-2.77(m, 4H), 2.42(d, J=7.0Hz, 2H), 2.20-2.04(m, 2H), 1.90-0.80(m, 15H).

【0326】

実施例 9

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオー 2-((4R)-3-(2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 113】



【0327】

実施例 3 (8) で製造した化合物 (165 mg) およびジヒドロピラン (68 mg) を無水テトラヒドロフラン (6 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸 (63 mg) およびピリジウム p-トルエンスルホネート (触媒量) を加えて、室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合溶液にトリエチルアミン (数滴) を加えて、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 50 : 1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (70 mg) を得た。

【0328】

TLC : R_f 0.39 (クロロホルム：メタノール = 19 : 1) ;

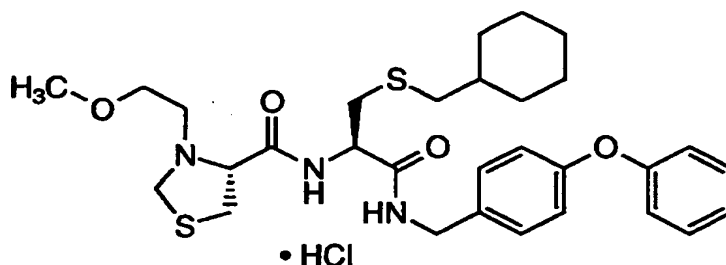
NMR (CD₃OD) : δ 7.38-7.25(m, 4H), 7.14-7.05(m, 1H), 6.98-6.90(m, 4H), 5.16-5.09(m, 1H), 4.52-4.45(m, 1H), 4.37(s, 2H), 4.26-4.08(m, 3H), 4.00-3.50(m, 4H), 3.46-3.35(m, 1H), 3.14-2.70(m, 5H), 2.40(d, J=7.0Hz, 2H), 2.00-0.80(m, 17H)。

【0329】

実施例 10

(2R) - N - (4-フェノキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - (2-メトキシエチル) チアゾリジン - 4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩

【化 114】



【0330】

実施例 3 (10) で製造した化合物 (45 mg) を酢酸エチル (2 ml) に溶解し、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (0.05 ml) を加えて室温で攪拌し、溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で洗浄し、下記物性値を有す

る本発明化合物 (30 mg) を得た。

【0331】

TLC: Rf 0.53 (クロロホルム: メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.38-7.25(m, 4H), 7.14-7.05(m, 1H), 6.97-6.88(m, 4H), 4.70(d, J=10.2Hz, 1H), 4.57-4.49(m, 2H), 4.39-4.34(m, 3H), 3.72-3.25(m, 6H), 3.35(s, 3H), 2.95(dd, J=13.5, 6.3Hz, 1H), 2.80(dd, J=13.5, 8.0Hz, 1H), 2.45(d, J=6.6Hz, 2H), 1.90-0.80(m, 11H)。

【0332】

実施例 10 (1) ~ 実施例 10 (2)

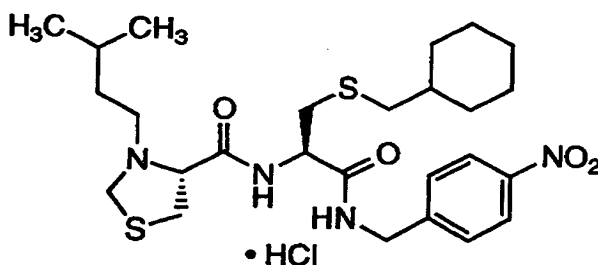
実施例 3 (1) および実施例 8 で製造した化合物を、実施例 10 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

【0333】

実施例 10 (1)

(2R) - N - (4 - ニトロベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - (3 - メチルブチル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩

【化 115】



【0334】

TLC: Rf 0.60 (酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 1) ;

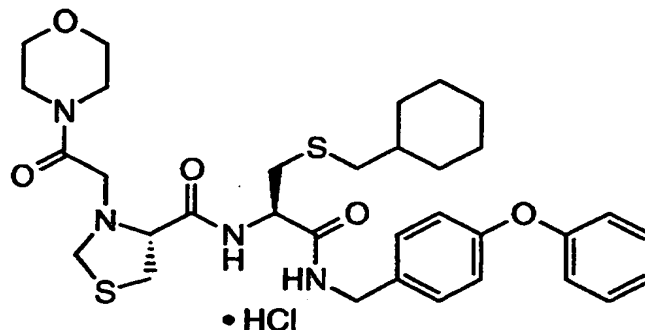
NMR (CD₃OD) : δ 8.24-8.15(2H, m), 7.59-7.51(2H, m), 4.74(1H, d, J=10.2Hz), 4.62(1H, dd, J=8.8, 5.8Hz), 4.51(2H, s), 4.47-4.43(1H, m), 4.37(1H, d, J=10.2Hz), 3.67(1H, dd, J=12.0, 8.0Hz), 3.49-3.22(3H, m), 3.00(1H, dd, J=13.6, 5.6Hz), 2.81(1H, dd, J=13.6, 8.8Hz), 2.48(2H, d, J=7.0Hz), 1.90-0.84(20H, m)。

【0335】

実施例 10 (2)

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(モルホリン-4-イルカルボニルメチル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

【化 116】



【0336】

TLC: R_f 0.37 (塩化メチレン:メタノール=19:1);

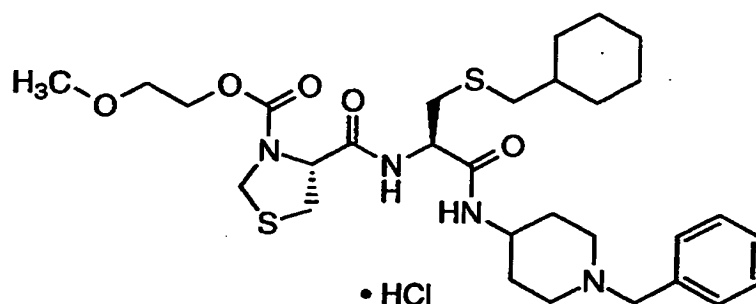
NMR (CD₃OD): δ 7.36-7.28(m,4H), 7.12-7.06(m,1H), 6.97-6.89(m,4H), 4.60-4.52(m,2H), 4.43-4.31(m,4H), 4.20(d,J=16.5Hz,1H), 4.16(d,J=16.5Hz,1H), 3.73-3.32(m,10H), 2.96(dd,J=13.8,6.3Hz,1H), 2.89(dd,J=13.8,7.8Hz,1H), 2.43(d,J=6.6Hz,2H), 1.83-1.59(m,5H), 1.50-1.36(m,1H), 1.30-1.08(m,3H), 0.98-0.86(m,2H).

【0337】

実施例 11

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(2-メトキシエトキシカルボニル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

【化 117】



【0338】

TLC: Rf 0.58 (メタノール:クロロホルム=1:9);

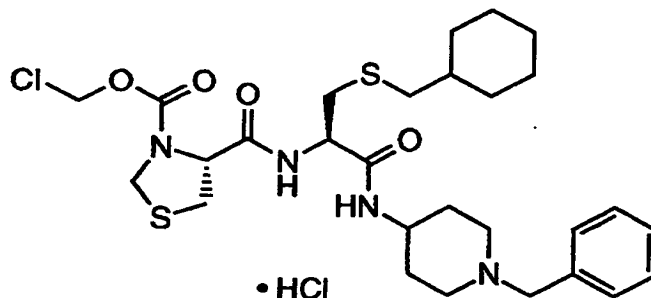
NMR (CD₃OD): δ 7.38-7.24(m, 5H), 4.71-4.42(m, 4H), 4.27(br. s, 2H), 3.74-3.52(m, 5H), 3.38(dd, J=12.3, 7.5Hz, 1H), 3.36(s, 3H), 3.17(dd, J=12.3, 4.8Hz, 1H), 2.96-2.92(m, 3H), 2.77(dd, J=13.5, 8.1Hz, 1H), 2.44(d, J=6.9Hz, 2H), 2.30-2.23(m, 2H), 1.92-1.78(m, 4H), 1.76-1.36(m, 6H), 1.34-1.08(m, 3H), 1.02-0.86(m, 2H).

【0339】

実施例 11 (1)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-クロロメトキシカルボニルチアゾリジン-4-イル)カルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

【化 118】



【0340】

TLC: Rf 0.53 (メタノール:クロロホルム=1:9);

NMR (CD₃OD): δ 7.41-7.23(m, 5H), 5.89-5.79(m, 2H), 4.71-4.66(m, 2H), 4.

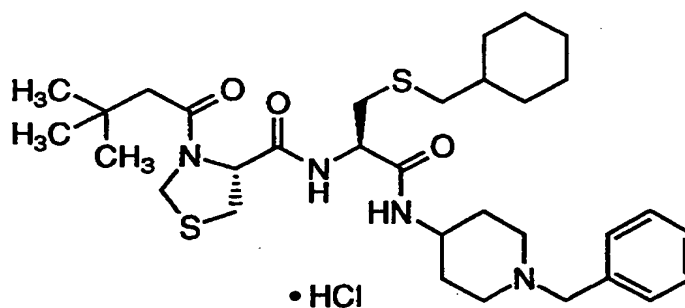
.59-4.51(m,1H), 4.44(t,J=6.6Hz,1H), 3.77-3.52(m,3H), 3.44-3.37(m,1H), 3.17(dd,J=12.0,4.5Hz,1H), 3.01-2.68(m,4H), 2.44(d,J=6.3Hz,2H), 2.36-2.12(m,2H), 1.94-1.08(m,12H), 1.01-0.85(m,3H)。

【0341】

実施例 11 (2)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(3,3-ジメチルブチリル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

【化 119】



【0342】

TLC: R_f 0.52 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

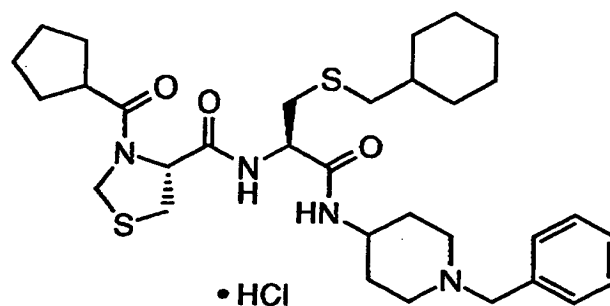
NMR (DMSO-d₆, 100°C): δ 11.01-10.73(br, 1H), 8.03-7.73(br, 2H), 7.62-7.60(m, 2H), 7.44-7.43(m, 3H), 4.88(dd, J=7.5, 4.0Hz, 1H), 4.83(d, J=9.5Hz, 1H), 4.57-4.35(br, 2H), 4.32-4.15(br, 2H), 4.02-3.71(br, 1H), 3.36-3.24(br, 3H), 3.14-2.92(m, 3H), 2.87-2.79(br, 2H), 2.43(d, J=7.0Hz, 2H), 2.33-1.86(br, 6H), 1.77-1.59(m, 5H), 1.47-1.38(m, 1H), 1.26-0.89(m, 14H)。

【0343】

実施例 11 (3)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-シクロペンチルカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

【化 120】



【0344】

TLC: R_f 0.57 (クロロホルム:メタノール=9:1);

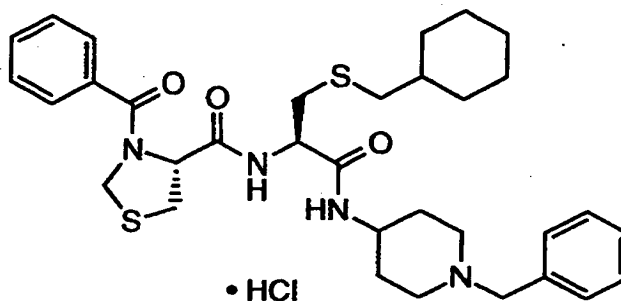
NMR (CD₃OD): δ 7.53-7.47(m, 5H), 4.90-4.65(m, 2H), 4.60-4.37(m, 2H), 4.31(s, 2H), 4.06-3.83(m, 1H), 3.60-3.00(m, 5H), 3.00-2.80(m, 2H), 2.44(d, J=7.0Hz, 2H), 2.20-2.00(m, 2H), 2.00-1.50(m, 16H), 1.50-1.40(m, 1H), 1.38-1.12(m, 4H), 1.00-0.90(m, 2H).

【0345】

実施例 11 (4)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-ベンゾイルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

【化 121】



【0346】

TLC: R_f 0.57 (クロロホルム:メタノール=9:1);

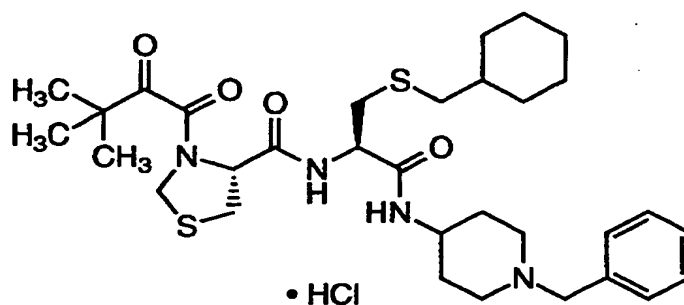
NMR (CD₃OD) : δ 7.70-7.30(m, 10H), 5.00-4.60(m, 3H), 4.40(t, J=6.8Hz, 1H), 4.35-4.15(m, 2H), 4.14-3.85(m, 1H), 3.60-2.70(m, 8H), 2.44(d, J=7.0Hz, 2H), 2.20-1.90(m, 2H), 1.90-1.73(m, 3H), 1.73-1.60(m, 3H), 1.50-1.40(m, 1H), 1.37-1.10(m, 4H), 1.00-0.88(m, 2H)。

【0347】

実施例 12

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-(4R)-3-(3,3-ジメチル-1,2-ジオキソブチル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

【化122】



【0348】

実施例 1 (13) で製造した化合物 (400mg) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液を -78℃ に冷却し、t-ブチルマグネシウムクロリド (1.0ml、2.0M in テトラヒドロフラン) を加え、-78℃ で 2 時間後、室温で 30 分間攪拌した。反応混合溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチ後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1 → 3 : 1) で精製した。精製物を酢酸エチルに溶解し、4N 塩酸-酢酸エチル溶液を加えて、濃縮した。残留物をジエチルエーテルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (184.9mg) を得た。

【0349】

TLC : R_f 0.24 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.58-7.43(m,5H), 4.92-4.76(m,1H), 4.60-4.51(m,2H), 4.44-4.35(m,1H), 4.31(s,2H), 4.02-3.84(m,1H), 3.60-3.00(m,6H), 2.96-2.70(m,2H), 2.48-2.41(m,2H), 2.22-2.02(m,2H), 1.90-1.61(m,7H), 1.55-1.35(m,1H), 1.35-1.01(m,12H), 1.04-0.87(m,2H)。

【0350】

実施例 13 ～ 実施例 13 (2)

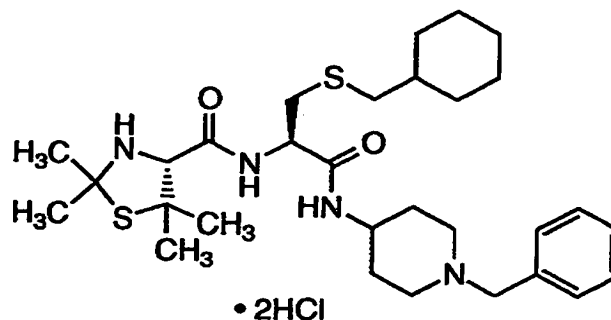
実施例 5 → 実施例 10 と同様の目的の操作によって、以下の本発明化合物を得た。

【0351】

実施例 13

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - ((4R) - 2, 2, 5, 5-テトラメチルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・2塩酸塩

【化 123】



【0352】

TLC : R_f 0.38 (塩化メチレン : メタノール = 93 : 7) ;

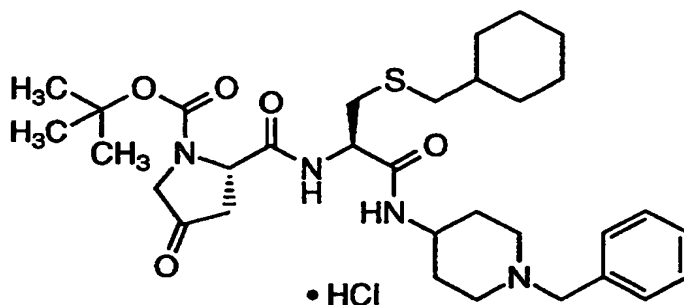
NMR (CD₃OD) : δ 7.60-7.45(m,5H), 4.66-4.49(m,2H), 4.41 and 4.31(s,2H), 4.12-4.05 and 3.97-3.85(m,1H), 3.56-3.46 and 3.42-3.23(m,2H), 3.42-3.23 and 3.17-3.05(m,2H), 3.02-2.79(m,2H), 2.53 and 2.48(d, J=7Hz, 2H), 2.18-2.02(m,2H), 1.95-1.60(m,16H), 1.53-1.37(m,4H), 1.35-1.09(m,3H), 1.05-0.88(m,2H)。

【0353】

実施例 13 (1)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-((2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソピロリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

【化 124】



【0354】

TLC: R_f 0.34 (メタノール:クロロホルム=1:19);

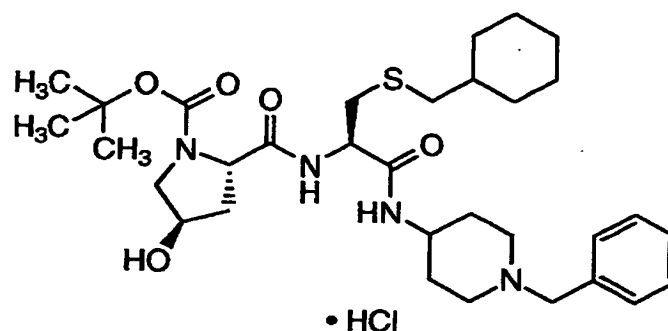
NMR (CD₃OD): δ 7.55-7.45(m, 5H), 4.72(dd, J=9.9, 6.0Hz, 1H), 4.39-4.28(m, 3H), 4.02-3.74(m, 3H), 3.58-2.66(m, 7H), 2.55-2.38(m, 3H), 2.18-0.86(m, 24H).

【0355】

実施例 13 (2)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-((2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

【化 125】



【0356】

TLC : R_f 0.34 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.56-7.46(m, 5H), 4.43-4.25(m, 5H), 3.99-3.84(m, 1H), 3.62-3.44(m, 4H), 3.24-3.04(m, 2H), 2.91-2.70(m, 2H), 2.47-2.41(m, 2H), 2.28-1.08(m, 22H), 1.04-0.86(m, 2H)。

【0357】

【製剤例】

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

・ (2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシル メチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - (3, 3 - ジメチルブチリル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド5.0 g
・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)0.2 g
・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)0.1 g
・ 微結晶セルロース4.7 g

【0358】

製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

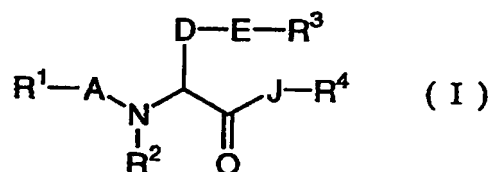
- ・ (2R) -N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -3-シクロヘキシル
メチルチオ-2- ((4R) -3- (3, 3-ジメチルブチリル) チアゾリジン
-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド2.00 g
- ・ マンニトール 20 g
- ・ 蒸留水 500 ml

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 一般式 (I) で示される化合物、その塩、及びそれらを有効成分とする N 型カルシウムチャネル阻害剤 [式中、 R^1 は (置換) アルキル、アルコキシ、フェニル、ヘテロ環基等；A は単結合、CO、 SO_2 ； R^2 は H、(置換) アルキル等；D はアルキレン等；E は COO、OCO、O、S、SO、 SO_2 等； R^3 は (置換) アルキル、炭素環基、ヘテロ環基；J は O、 NR^{34} (R^{34} は H、(置換) アルキル等)； R^4 は (置換) アルキル、炭素環基、ヘテロ環基等]。

【化 1】



【効果】 一般式 (I) で示される化合物は、N 型カルシウムチャネルを阻害し、脳梗塞、一過性脳虚血発作、心臓術後の脳脊髄障害、脊髄血管障害、ストレス性高血圧、神経症、てんかん等の予防および／または治療薬、または痛みの治療薬 (例えば、急性痛、慢性痛、術後痛、癌性疼痛、神経痛、感染性疼痛等の痛み) として有用である。

【選択図】 なし

DECLARATION

In the matter of the patent application, I, Masaakira ITO, c/o Minase Research Institute of Ono Pharmaceutical Co., Ltd., 3-1-1 Sakurai, Shimamotocho, Mishima-gun, Osaka, 618-8585 Japan, do hereby solemnly and sincerely declare as follows:

1. That I am translator of Ono Pharmaceutical Co., Ltd. of 1-5 Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka, 541-8526 Japan.
2. That I well understand the Japanese and English languages.
3. That the attached is a true translation into the English language of the accompanying the Application for Patent filed in Japan on the 14th day of July 1998 under the number of Heisei 10-213452 which was the priority document for the International patent application filed on 13th day of July 1999 under the number of PCT/JP99/03776, made by me, Masaakira ITO.

And I make this solemn declaration conscientiously believing the same to be true and correct.

Dated this the 27th day of November 2000.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Masaakira ITO', written over a horizontal line.

Masaakira ITO

BEST AVAILABLE COPY

09/743393
526 Rec'd PCT/PTO 10 JAN 2001

THIS PAGE BLANK (USPTO)

09/743393
526 Rec'd PCT/PTO 10 JAN2001

FAITHFUL TRANSLATION OF
THE PRIORITY DOCUMENT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation:

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

This is to certify that the annexed is true copy of the following application as filed with this Office.

Date of Application : 14th day of July 1998

Application Number : Patent Application No. Heisei 10-213452

Applicant(s) : ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Dated this the 8th day of July 1999.

Takeshi ISAYAMA

Commissioner,
Patent Office

Certificate No. Heisei
11-3048500

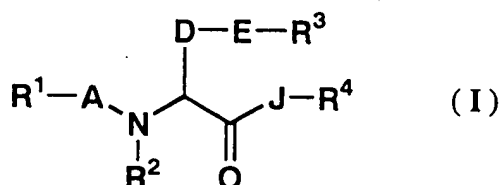
BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

[Name of document] Abstract

[Abstract]

[Structure] The compounds of the formula (I)



[R¹ is (substituted) alkyl, alkoxy, phenyl, heterocyclic ring etc.; A is single bond, CO, SO₂; R² is H, (substituted) alkyl etc.; D is alkylene etc.; E is COO, OCO, O, S, SO, SO₂ etc.; R³ is (substituted) alkyl, carbocyclic ring, heterocyclic ring etc.; J is O, NR³⁴ (R³⁴ is H, (substituted) alkyl etc.; R⁴ is (substituted) alkyl, carbocyclic ring, heterocyclic ring etc.] or salt thereof, and N-type calcium channel inhibitor comprising them as active ingredients.

[Effect] The compounds of the formula (I) possess inhibitory activity of N-type calcium channel, so they are useful as drug for prevention and/or treatment of cerebral infarct, transient ischemic attack, encephalomyelopathy after cardiac operation, spinal angiopathy, hypertension with stress, neurosis and epilepsy etc. or agent for the treatment of pain (e.g., acute pain, chronic pain, pain after operation, cancer pain, neuralgia, pain caused by infection etc.) .

[Selection Figure] none

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

[Name of Document]	Application for Patent
[Reference Number]	ONP2741
[Filing Date]	July 14, 1998
[Addressee]	Takeshi ISAYAMA, Commissioner, Patent Office
[International Patent Class]	C07K 5/00
[Title of the Invention]	Amino Acid Derivatives
[Number of claims]	1
[Inventor]	
[Address]	c/o Minase Research Institute Ono Pharmaceutical Co., Ltd. 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka, Japan
[Name]	Takuya SEKO
[Inventor]	
[Address]	c/o Minase Research Institute Ono Pharmaceutical Co., Ltd. 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka, Japan
[Name]	Masashi KATO
[Applicant]	
[Discrimination Number]	000185983
[Postal Code Number]	541
[Address]	1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan
[Name]	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
[Representative]	Toshio UENO
[Attorney]	
[Discrimination Number]	100081086

THIS PAGE BLANK (USPTO)

[Postal Code Number] 103

[Address] Ohie Patent Office,
Horiguchi No. 2 Bldg. 7F,
2-6, Nihonbashi Ningyocho 2-chome,
Chuo-ku, Tokyo, Japan

[Patent Attorney]

[Name] Kunihisa OHIE

[Telephone Number] 03(3669)7714

[Attorney]

[Discrimination Number] 100088719

[Address] Ohie Patent Office,
Horiguchi No. 2 Bldg. 7F,
2-6, Nihonbashi Ningyocho 2-chome,
Chuo-ku, Tokyo, Japan

[Patent Attorney]

[Name] Hiroshi CHIBA

[Telephone Number] 03(3669)7714

[List of Documents filed]

[Name of Document] Specification 1

[Name of Document] Abstract 1

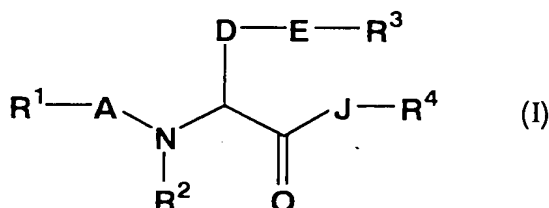
THIS PAGE BLANK (USPTO)

[Name of Document] Specification

[Title of the Invention] Amino acid derivatives

[Claims]

[Claim 1] An amino acid derivative of the formula (I)



(wherein,

R¹ is

- 1) phenyl,
 - 2) C3-8 cycloalkyl,
 - 3) heterocyclic ring,
 - 4) C1-4 alkyl substituted with phenyl, C3-8 cycloalkyl or heterocyclic ring,
 - 5) C1-4 alkoxy substituted with phenyl, C3-8 cycloalkyl or heterocyclic ring, or
 - 6) C2-4 alkenyl substituted with phenyl, C3-8 cycloalkyl or heterocyclic ring,
- (provided that all the said phenyl, C3-8 cycloalkyl and heterocyclic ring in R¹ is substituted with one substituent selected from the following (i)-(xii) essentially, and the said ring may be substituted with 1 ~3 of substituent(s) selected from the group consisting of (i)-(xxiii):

- (i) oxo,
- (ii) C5-8 alkyl,
- (iii) -COO-R⁵ (in which, R⁵ is hydrogen, C5-8 alkyl, C2-8 alkenyl, or C1-4 alkyl substituted with 1 ~3 of halogen),
- (iv) -(C1-4 alkylene)-COOR⁶ (in which, R⁶ is hydrogen, C1-8 alkyl, C2-8 alkenyl or C1-4 alkyl substituted with 1 ~3 of halogen),
- (v) -CO-R⁷ (in which, R⁷ is C5-8 alkyl, C2-4 alkenyl, carbocyclic ring, heterocyclic ring or C1-8 alkyl substituted with one substituent selected from the following (1)-(8);

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (1) carbocyclic ring,
- (2) heterocyclic ring,
- (3) hydroxy,
- (4) C1-4 alkoxy,
- (5) -OCO-(C1-4 alkyl),
- (6) -O-(C1-4 alkylene)-O-(C1-4 alkyl),
- (7) NR^8R^9 (in which, R^8 and R^9 each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl),

(8) halogen),

(vi) -(C1-4 alkylene)-CO- R^{10} (in which, R^{10} is C1-8 alkyl, C2-4 alkenyl, carbocyclic ring, heterocyclic ring or C1-8 alkyl substituted with one substituent selected from the following (1)-(8);

(1) carbocyclic ring,

(2) heterocyclic ring,

(3) hydroxy,

(4) C1-4 alkoxy,

(5) -OCO-(C1-4 alkyl),

(6) -O-(C1-4 alkylene)-O-(C1-4 alkyl),

(7) $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ (in which, R^{11} and R^{12} each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl),

(8) halogen),

(vii) -CO-CO- R^{13} ,

(viii) -CO-(C1-4 alkylene)-CO- R^{14} ,

(ix) -SO₂- R^{15} (in which, R^{13} , R^{14} and R^{15} each, independently, is C1-8 alkyl, C2-4 alkenyl, carbocyclic ring, heterocyclic ring, hydroxy, C1-4 alkoxy or C1-8 alkyl substituted with one substituent selected from the following (1)-(8);

(1) carbocyclic ring,

(2) heterocyclic ring,

(3) hydroxy,

(4) C1-4 alkoxy,

(5) -OCO-(C1-4 alkyl),

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (6) -O-(C1-4 alkylene)-O-(C1-4 alkyl),
- (7) $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ (in which, R^{16} and R^{17} each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl),
- (8) halogen),
- (x) - $\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ (in which, R^{18} is hydrogen or C1-4 alkyl which may be substituted with one phenyl, R^{19} is C1-8 alkyl or C2-4 alkenyl),
- (xi) C1-8 alkyl substituted with 1 ~ 2 of substituent(s) selected from the group consisting of the following (1)-(7);
 - (1) hydroxy,
 - (2) C1-4 alkoxy,
 - (3) -O-(C1-4 alkylene)-O-(C1-4 alkyl),
 - (4) tetrahydropyran-2-yloxy,
 - (5) - SR^{20} (in which, R^{20} is hydrogen or C1-4 alkyl),
 - (6) halogen,
 - (7) $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ (in which, R^{21} and R^{22} each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl),
- (xii) hydroxy,
- (xiii) C1-4 alkyl,
- (xiv) C1-4 alkoxy,
- (xv) phenyl,
- (xvi) phenoxy,
- (xvii) benzyloxy,
- (xviii) - SR^{23} (in which, R^{23} is hydrogen or C1-4 alkyl),
- (xix) C2-5 acyl,
- (xx) halogen,
- (xxi) C1-4 alkoxycarbonyl,
- (xxii) nitro,
- (xxiii) - $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ (in which, R^{24} and R^{25} each, independently, is hydrogen, C1-4 alkyl or C1-4 alkoxycarbonyl, or R^{24} and R^{25} taken together with nitrogen atom to which is attached represents 5 ~ 7-membered saturated heterocyclic ring necessary containing one nitrogen atom and optionally further containing one

THIS PAGE BLANK (USPTO)

nitrogen atom or one oxygen atom)),

A is single bond, -CO- or -SO₂-,

R² is hydrogen or C1-4 alkyl which may be substituted with one phenyl,

D is C1-4 alkylene or C2-4 alkenylene,

E is

1) -COO-,

2) -OCO-,

3) -CONR²⁶- (in which, R²⁶ is hydrogen or C1-4 alkyl),

4) -NR²⁷CO- (in which, R²⁷ is hydrogen or C1-4 alkyl),

5) -O-,

6) -S-,

7) -SO-,

8) -SO₂-,

9) -NR²⁸- (in which, R²⁸ is hydrogen or C1-4 alkyl),

10) -CO-,

11) -SO₂NR²⁹- (in which, R²⁹ is hydrogen or C1-4 alkyl) or

12) -NR³⁰SO₂- (in which, R³⁰ is hydrogen or C1-4 alkyl),

R³ is

1) carbocyclic ring,

2) heterocyclic ring or

3) C1-4 alkyl substituted with carbocyclic ring or heterocyclic ring,

(in which, all the said carbocyclic ring and heterocyclic ring in R³ may be substituted with 1~3 of substituent(s) selected from the group consisting of the following (i)-

(xi):

(i) C1-4 alkyl,

(ii) C1-4 alkoxy,

(iii) phenyl,

(iv) phenoxy,

(v) benzyloxy,

(vi) -SR³¹ (in which, R³¹ is hydrogen or C1-4 alkyl),

(vii) C2-5 acyl,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(viii) halogen,

(ix) C1-4 alkoxy carbonyl,

(x) nitro,

(xi) $-NR^{32}R^{33}$ (in which, R^{32} and R^{33} each, independently, is hydrogen, C1-4 alkyl or C1-4 alkoxy carbonyl, or R^{32} and R^{33} taken together with nitrogen atom to which is attached represents 5 ~ 7-membered saturated heterocyclic ring necessary containing one nitrogen atom and optionally further containing one nitrogen atom or one oxygen atom),

J is

1) -O-,

2) $-NR^{34}-$ (in which, R^{34} is hydrogen, C1-4 alkyl which may be substituted with one phenyl, $NR^{35}R^{36}$ (in which, R^{35} and R^{36} each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl), hydroxy, C1-4 alkoxy, $-(C1-4 \text{ alkylene})-OH$, $-(C1-4 \text{ alkylene})-O-(C1-4 \text{ alkyl})$ or $-(C1-4 \text{ alkylene})-O-(C2-5 \text{ acyl})$),

3) $-NR^{37}-NR^{38}-$ (in which, R^{37} and R^{38} each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl which may be substituted with one phenyl),

4) $-NR^{39}-(C1-4 \text{ alkylene})-NR^{40}-$ (in which, R^{39} and R^{40} each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl which may be substituted with one phenyl),

5) $-NR^{41}-(C1-4 \text{ alkylene})-O-$ (in which, R^{41} is hydrogen or C1-4 alkyl which may be substituted with one phenyl) or

6) $-NR^{42}-(C1-4 \text{ alkylene})-S-$ (in which, R^{42} is hydrogen or C1-4 alkyl which may be substituted with one phenyl),

R^4 is R^{4-1} or R^{4-2} ,

R^{4-1} is

1) C1-8 alkyl,

2) carbocyclic ring,

3) heterocyclic ring or

4) C1-8 alkyl substituted with 1 ~ 3 of substituent(s) selected from the group consisting of the following (i)-(v);

(i) carbocyclic ring,

(ii) heterocyclic ring,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(iii) COOR⁴³ (in which, R⁴³ is hydrogen or C1-4 alkyl substituted with one phenyl (in which, phenyl may be substituted with C1-4 alkoxy)),

(iv) SR⁴⁴ (in which, R⁴⁴ is hydrogen or C1-4 alkyl),

(v) OR⁴⁵ (in which, R⁴⁵ is hydrogen or C1-4 alkyl),

or when J is -NR³⁴-, -NR³⁷-NR³⁸- or -NR³⁹-(C1-4 alkylene)-NR⁴⁰-, each R⁴⁻¹ and R³⁴, R⁴⁻¹ and R³⁸, and R⁴⁻¹ and R⁴⁰ taken together with nitrogen atom to which is attached may represent heterocyclic ring,

in which all the said carbocyclic ring and heterocyclic ring in R⁴⁻¹, and heterocyclic ring represented by each R⁴⁻¹ and R³⁴, R⁴⁻¹ and R³⁸, and R⁴⁻¹ and R⁴⁰ taken together with nitrogen atom to which is attached may be substituted with 1 ~ 3 of substituent(s) selected from the group consisting of the following (i)-(xiii):

(i) C1-4 alkyl,

(ii) C1-4 alkoxy,

(iii) -SR⁴⁶ (in which, R⁴⁶ is hydrogen or C1-4 alkyl),

(iv) C2-5 acyl,

(v) halogen,

(vi) C1-4 alkoxycarbonyl,

(vii) nitro,

(viii) -NR⁴⁷R⁴⁸ (in which, R⁴⁷ and R⁴⁸ each, independently, is hydrogen, C1-4 alkyl or C1-4 alkoxycarbonyl),

(ix) hydroxy,

(x) -(C1-4 alkylene)-O-(C1-4 alkyl),

R⁴⁻² is -L-M,

-L- is

1) -carbocyclic ring-,

2) -heterocyclic ring- or

3) -(C1-4 alkylene)-(carbocyclic ring or heterocyclic ring)-,

or when J is -NR³⁴-, -NR³⁷-NR³⁸- or -NR³⁹-(C1-4 alkylene)-NR⁴⁰-, each L and R³⁴, L and R³⁸, and L and R⁴⁰ taken together with nitrogen atom to which is attached may represent -heterocyclic ring-,

M is

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- 1) carbocyclic ring,
- 2) heterocyclic ring
- 3) C1-4 alkyl substituted with 1 ~ 2 of substituent(s) selected from the group consisting of the following (i)-(ii);

- (i) carbocyclic ring,
- (ii) heterocyclic ring,

- 4) -O-(carbocyclic ring or heterocyclic ring),
- 5) -S-(carbocyclic ring or heterocyclic ring),
- 6) -NR⁴⁹-(carbocyclic ring or heterocyclic ring) (in which, R⁴⁹ is hydrogen or C1-4 alkyl which may be substituted with one phenyl),
- 7) -O-(C1-4 alkylene)-(carbocyclic ring or heterocyclic ring),
- 8) -S-(C1-4 alkylene)-(carbocyclic ring or heterocyclic ring),
- 9) -NR⁵⁰-(C1-4 alkylene)-(carbocyclic ring or heterocyclic ring) (in which, R⁵⁰ is hydrogen, C1-4 alkyl which may be substituted with one phenyl or C2-5 acyl which may be substituted with 1 ~ 3 of halogen) or
- 10) -CO-(carbocyclic ring or heterocyclic ring),

or the said carbocyclic ring and heterocyclic ring in L and M, and heterocyclic ring represented by each L and R³⁴, L and R³⁸, and L and R⁴⁰ taken together with nitrogen atom to which is attached may be substituted with 1 ~ 3 of substituent(s) selected from the group consisting of the following (i)-(xiii);

- (i) C1-4 alkyl,
- (ii) C2-4 alkenyl,
- (iii) hydroxy,
- (iv) C1-4 alkoxy,
- (v) -(C1-4 alkylene)-OH,
- (vi) -(C1-4 alkylene)-O-(C1-4 alkyl),
- (vii) halogen,

(viii) NR⁵¹R⁵² (in which, R⁵¹ and R⁵² each, independently, is hydrogen, C1-4 alkyl or C1-4 alkoxycarbonyl, or R⁵¹ and R⁵² taken together with nitrogen atom to which is attached represents 5 ~ 7-membered saturated heterocyclic ring necessary containing one nitrogen atom and optionally further containing one nitrogen atom

THIS PAGE BLANK (USPTO)

or one oxygen atom),

(ix) SR^{53} (in which, R^{53} is hydrogen or C1-4 alkyl),

(x) nitro,

(xi) trifluoromethyl,

(xii) C1-4 alkoxy carbonyl,

(xiii) oxo,

(xiv) C2-5 acyl) or

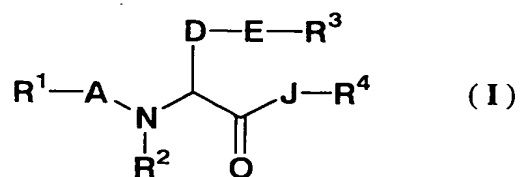
a salt thereof, or a hydrate thereof.

[Detailed explanation of the Invention]

[The field of the Art of the Invention]

The present invention relates to amino acid derivatives of the formula (I), process for the preparation thereof and pharmaceutical composition, as active ingredients, them.

More particularly, it relates to amino acid derivatives of the formula (I)



(wherein all the symbols are the same meanings as hereinafter described), non-toxic salts thereof and the hydrates thereof, processes for the preparation thereof, and N-type calcium channel blocker comprising them as active ingredients.

Background of the Related Arts

Calcium ion has been known as an intracellular messenger for signal transduction, and it is suggested that various physiological events are triggered by the elevation of intracellular calcium concentration. Calcium influx from extracellular fluid is one of the mechanisms for the elevation of intracellular calcium concentration. The gate of calcium influx is the voltage-dependent calcium channels. The voltage-dependent calcium channel is opened by the

THIS PAGE BLANK (USPTO)

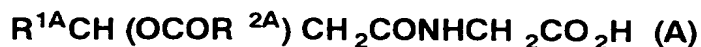
polarization of plasma membrane, and calcium ion influxes from extracellular fluid into the cell selectively through the channel according to the electrochemical gradient. The voltage-dependent calcium channels are classified into N-, L-, P-, Q- and T-type at present. It is known that L- and T-type calcium channels are distributed in the various tissues ubiquitously, and especially, L-type calcium channel is enriched in the smooth muscle cells or the cardiac muscle cells. On the other hand, N- and P-type calcium channels are mainly located in the nervous system and related to the neurotransmitter release. This neurotransmitter is stored in synaptic vesicles of nerve terminals at resting state. When action potential by signal transmission on nerve is conducted in pre-synaptic fiber and reaches to the nerve terminal, the voltage-dependent calcium channels are activated and then, calcium ion influxes into the nerve terminals. By these mechanisms, synaptic vesicles are fused with pre-synaptic membrane, and neurotransmitters in the vesicles are released. The released neurotransmitters are related to signal transmission in synapse due to binding to their receptors in post-synaptic membrane. From the above, an N-type calcium channel blocker is thought to be effective on various diseases induced by an excessive release of neurotransmitter. For example, it may be useful as agent for the prevention and/or treatment of cerebral infarct (J. Cereb. Blood Flow Metab., Vol. 17, 421-429, 1997), transient ischemic attack, encephalomyelopathy after cardiac operation, spinal angiopathy, hypertension with stress (Science., 239, 57-61, 1988), neurosis or epilepsy etc. or agent for the treatment of pain (for example, acute pain, chronic pain, pain after operation, cancer pain, neuralgia, pain caused by infection etc.) (Pain, 60, 83-90, 1995).

The venoms isolated from the genus *Conus*, ω -conotoxin GVIA, MVIIA, are well known as N-type calcium channel blockers.

But, these ω -conotoxins are peptide compounds, so it is expected that they have various problems (for example, they are not absorbed into the living body easily). Therefore, there is a demand for arrangement of these blockers to non-peptide compounds namely to small-molecule. There are some reports relate to small-molecule as follows:

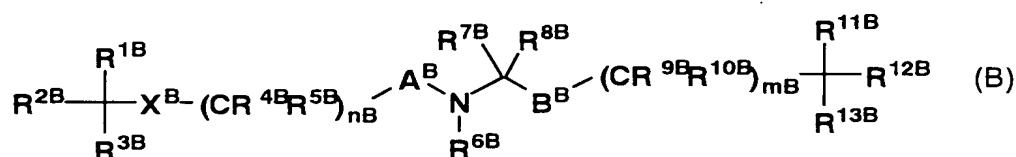
THIS PAGE BLANK (USPTO)

For example, it is described in the specification of Japanese Patent Kokai Hei 8-217671 that glycine derivatives of the formula (A)



(wherein R^{1A} and R^{2A} are, same or different, C1-19 straight or branched alkyl or C2-19 straight or branched alkenyl) and salts thereof are N-type calcium channel blocker.

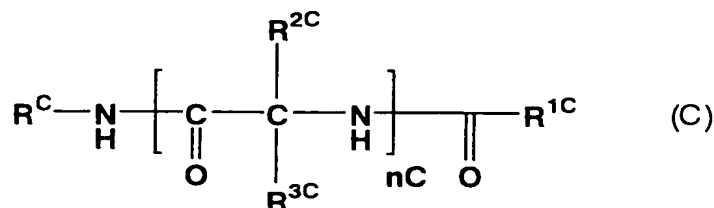
It is described in the specification of EP 805147 that the compounds of the formula (B)



(wherein R^{1B} is alkyl, R^{2B} is hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, R^{3B} is hydrogen, CN, X^B is bond or SO_2 , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{8B} , R^{9B} and R^{10B} are each hydrogen or alkyl, A^B is CH_2 or Y^BCO (in which Y^B is bond), R^{7B} is C α -substituent of amino acid or ester thereof, R^{6B} and R^{7B} together form C3-5 alkylene chain optionally substituted by C1-4 alkyl or hydroxy or $CH_2-Z^B-CH_2$ (in which Z^B is CO, S, SO, SO_2), R^{7B} and R^{8B} together form C3-5 alkylene chain optionally substituted by C1-4 alkyl or hydroxy, B^B is $CON(R^{21B})$, mB is 0 ~ 2, R^{11B} is hydrogen or alkyl, R^{12B} is hydrogen, alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, R^{13B} is alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, R^{12B} and R^{13B} together form C3-8 cycloalkyl), the salts thereof or the ester thereof are calcium channel modulator (necessary part is extracted in the explanation of the group).

Also, it is described in the specification of Japanese Patent Kokai Sho 61-200950 that the compound of the formula (C)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(wherein R^{C} and R^{1C} each independently, is lower alkyl, aryl-lower alkyl or phenyl optionally substituted by one or more electron-withdrawing or electron-donating group, R^{2C} and R^{3C} each independently, is hydrogen, lower alkyl, aryl-lower alkyl or phenyl optionally substituted with one or more electron-withdrawing or electron-donating group, and nC is 1~4) and pharmaceutically acceptable salts thereof are anti-convulsant agent.

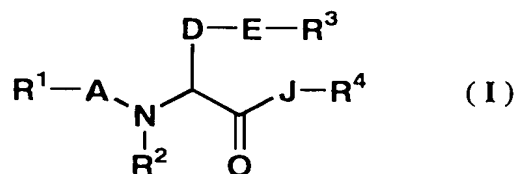
[Purpose of the Invention]

As the result of energetic investigations in order to find compounds possessing inhibitory action on N-type calcium channel, the present inventors have found that the purpose has been accomplished by the compound of the formula (I).

[Disclosure of the Invention]

The present invention relates to,

(1) an amino acid derivative of the formula (I)



[wherein,

R^{1} is

1) phenyl,

2) C3-8 cycloalkyl,

3) heterocyclic ring,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4) C1-4 alkyl substituted with phenyl, C3-8 cycloalkyl or heterocyclic ring,
 5) C1-4 alkoxy substituted with phenyl, C3-8 cycloalkyl or heterocyclic ring, or
 6) C2-4 alkenyl substituted with phenyl, C3-8 cycloalkyl or heterocyclic ring,
 (provided that all the said phenyl, C3-8 cycloalkyl and heterocyclic ring in R^1 is substituted with one substituent selected from the following (i)-(xii) essentially, and the said ring may be substituted with 1 ~ 3 of substituent(s) selected from the group consisting of (i)-(xxiii):

(i) oxo,
 (ii) C5-8 alkyl,
 (iii) $-\text{COO}-R^5$ (in which, R^5 is hydrogen, C5-8 alkyl, C2-8 alkenyl, or C1-4 alkyl substituted with 1 ~ 3 of halogen),

(iv) $-(\text{C1-4 alkylene})-\text{COOR}^6$ (in which, R^6 is hydrogen, C1-8 alkyl, C2-8 alkenyl or C1-4 alkyl substituted with 1 ~ 3 of halogen),

(v) $-\text{CO}-R^7$ (in which, R^7 is C5-8 alkyl, C2-4 alkenyl, carbocyclic ring, heterocyclic ring or C1-8 alkyl substituted with one substituent selected from the following (1)-(8);

(1) carbocyclic ring,
 (2) heterocyclic ring,
 (3) hydroxy,
 (4) C1-4 alkoxy,
 (5) $-\text{OCO}-(\text{C1-4 alkyl})$,
 (6) $-\text{O}-(\text{C1-4 alkylene})-\text{O}-(\text{C1-4 alkyl})$,
 (7) NR^8R^9 (in which, R^8 and R^9 each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl),

(8) halogen),

(vi) $-(\text{C1-4 alkylene})-\text{CO}-R^{10}$ (in which, R^{10} is C1-8 alkyl, C2-4 alkenyl, carbocyclic ring, heterocyclic ring or C1-8 alkyl substituted with one substituent selected from the following (1)-(8);

(1) carbocyclic ring,
 (2) heterocyclic ring,
 (3) hydroxy,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (4) C1-4 alkoxy,
- (5) -OCO-(C1-4 alkyl),
- (6) -O-(C1-4 alkylene)-O-(C1-4 alkyl),
- (7) $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ (in which, R^{11} and R^{12} each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl),
- (8) halogen),
- (vii) -CO-CO- R^{13} ,
- (viii) -CO-(C1-4 alkylene)-CO- R^{14} ,
- (ix) - SO_2 - R^{15} (in which, R^{13} , R^{14} and R^{15} each, independently, is C1-8 alkyl, C2-4 alkenyl, carbocyclic ring, heterocyclic ring, hydroxy, C1-4 alkoxy or C1-8 alkyl substituted with one substituent selected from the following (1)-(8);
- (1) carbocyclic ring,
- (2) heterocyclic ring,
- (3) hydroxy,
- (4) C1-4 alkoxy,
- (5) -OCO-(C1-4 alkyl),
- (6) -O-(C1-4 alkylene)-O-(C1-4 alkyl),
- (7) $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ (in which, R^{16} and R^{17} each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl),
- (8) halogen),
- (x) -CONR¹⁸R¹⁹ (in which, R^{18} is hydrogen or C1-4 alkyl which may be substituted with one phenyl, R^{19} is C1-8 alkyl or C2-4 alkenyl),
- (xi) C1-8 alkyl substituted with 1 ~ 2 of substituent(s) selected from the group consisting of the following (1)-(7);
- (1) hydroxy,
- (2) C1-4 alkoxy,
- (3) -O-(C1-4 alkylene)-O-(C1-4 alkyl),
- (4) tetrahydropyran-2-yloxy,
- (5) -SR²⁰ (in which, R^{20} is hydrogen or C1-4 alkyl),
- (6) halogen,
- (7) $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ (in which, R^{21} and R^{22} each, independently, is hydrogen or C1-4

THIS PAGE BLANK (USPTO)

alkyl),

(xii) hydroxy,

(xiii) C1-4 alkyl,

(xiv) C1-4 alkoxy,

(xv) phenyl,

(xvi) phenoxy,

(xvii) benzyloxy,

(xviii) -SR²³ (in which, R²³ is hydrogen or C1-4 alkyl),

(xix) C2-5 acyl,

(xx) halogen,

(xxi) C1-4 alkoxycarbonyl,

(xxii) nitro,

(xxiii) -NR²⁴R²⁵ (in which, R²⁴ and R²⁵ each, independently, is hydrogen, C1-4 alkyl or C1-4 alkoxycarbonyl, or R²⁴ and R²⁵ taken together with nitrogen atom to which is attached represents 5 ~ 7-membered saturated heterocyclic ring necessary containing one nitrogen atom and optionally further containing one nitrogen atom or one oxygen atom),

A is single bond, -CO- or -SO₂-,

R² is hydrogen or C1-4 alkyl which may be substituted with one phenyl,

D is C1-4 alkylene or C2-4 alkenylene,

E is

1) -COO-,

2) -OCO-,

3) -CONR²⁶- (in which, R²⁶ is hydrogen or C1-4 alkyl),

4) -NR²⁷CO- (in which, R²⁷ is hydrogen or C1-4 alkyl),

5) -O-,

6) -S-,

7) -SO-,

8) -SO₂-,

9) -NR²⁸- (in which, R²⁸ is hydrogen or C1-4 alkyl),

10) -CO-,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

11) $-\text{SO}_2\text{NR}^{29}-$ (in which, R^{29} is hydrogen or C1-4 alkyl) or

12) $-\text{NR}^{30}\text{SO}_2-$ (in which, R^{30} is hydrogen or C1-4 alkyl),

R^3 is

1) carbocyclic ring,

2) heterocyclic ring or

3) C1-4 alkyl substituted with carbocyclic ring or heterocyclic ring,

in which, all the said carbocyclic ring and heterocyclic ring in R^3 may be substituted with 1~3 of substituent(s) selected from the group consisting of the following (i)-

(xi):

(i) C1-4 alkyl,

(ii) C1-4 alkoxy,

(iii) phenyl,

(iv) phenoxy,

(v) benzyloxy,

(vi) $-\text{SR}^{31}$ (in which, R^{31} is hydrogen or C1-4 alkyl),

(vii) C2-5 acyl,

(viii) halogen,

(ix) C1-4 alkoxycarbonyl,

(x) nitro,

(xi) $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ (in which, R^{32} and R^{33} each, independently, is hydrogen, C1-4 alkyl or C1-4 alkoxycarbonyl, or R^{32} and R^{33} taken together with nitrogen atom to which is attached represents 5~7-membered saturated heterocyclic ring necessary containing one nitrogen atom and optionally further containing one nitrogen atom or one oxygen atom),

J is

1) $-\text{O}-$,

2) $-\text{NR}^{34}-$ (in which, R^{34} is hydrogen, C1-4 alkyl which may be substituted with one phenyl, $\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$ (in which, R^{35} and R^{36} each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl), hydroxy, C1-4 alkoxy, $-(\text{C1-4 alkylene})-\text{OH}$, $-(\text{C1-4 alkylene})-\text{O}-(\text{C1-4 alkyl})$ or $-(\text{C1-4 alkylene})-\text{O}-(\text{C2-5 acyl})$),

3) $-\text{NR}^{37}-\text{NR}^{38}-$ (in which, R^{37} and R^{38} each, independently, is hydrogen or C1-4

THIS PAGE BLANK (USPTO)

alkyl which may be substituted with one phenyl),

4) $\text{-NR}^{39}\text{-(C1-4 alkylene)-NR}^{40}\text{-}$ (in which, R^{39} and R^{40} each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl which may be substituted with one phenyl),

5) $\text{-NR}^{41}\text{-(C1-4 alkylene)-O-}$ (in which, R^{41} is hydrogen or C1-4 alkyl which may be substituted with one phenyl) or

6) $\text{-NR}^{42}\text{-(C1-4 alkylene)-S-}$ (in which, R^{42} is hydrogen or C1-4 alkyl which may be substituted with one phenyl),

R^4 is R^{4-1} or R^{4-2} ,

R^{4-1} is

1) C1-8 alkyl,

2) carbocyclic ring,

3) heterocyclic ring or

4) C1-8 alkyl substituted with 1 ~ 3 of substituent(s) selected from the group consisting of the following (i)-(v);

(i) carbocyclic ring,

(ii) heterocyclic ring,

(iii) COOR^{43} (in which, R^{43} is hydrogen or C1-4 alkyl substituted with one phenyl (in which, phenyl may be substituted with C1-4 alkoxy)),

(iv) SR^{44} (in which, R^{44} is hydrogen or C1-4 alkyl),

(v) OR^{45} (in which, R^{45} is hydrogen or C1-4 alkyl),

or when J is $\text{-NR}^{34}\text{-}$, $\text{-NR}^{37}\text{-NR}^{38}\text{-}$ or $\text{-NR}^{39}\text{-(C1-4 alkylene)-NR}^{40}\text{-}$, each R^{4-1} and R^{34} , R^{4-1} and R^{38} , and R^{4-1} and R^{40} taken together with nitrogen atom to which is attached may represent heterocyclic ring,

in which all the said carbocyclic ring and heterocyclic ring in R^{4-1} , and heterocyclic ring represented by each R^{4-1} and R^{34} , R^{4-1} and R^{38} , and R^{4-1} and R^{40} taken together with nitrogen atom to which is attached may be substituted with 1 ~ 3 of substituent(s) selected from the group consisting of the following (i)-(xiii):

(i) C1-4 alkyl,

(ii) C1-4 alkoxy,

(iii) -SR^{46} (in which, R^{46} is hydrogen or C1-4 alkyl),

(iv) C2-5 acyl,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (v) halogen,
- (vi) C1-4 alkoxy carbonyl,
- (vii) nitro,
- (viii) $-NR^{47}R^{48}$ (in which, R^{47} and R^{48} each, independently, is hydrogen, C1-4 alkyl or C1-4 alkoxy carbonyl),
- (ix) hydroxy,
- (x) $-(C1-4 \text{ alkylene})-O-(C1-4 \text{ alkyl})$,

R^{42} is $-L-M$,

$-L-$ is

- 1) $-carbocyclic \text{ ring}-$,
- 2) $-heterocyclic \text{ ring}-$ or
- 3) $-(C1-4 \text{ alkylene})-(carbocyclic \text{ ring or heterocyclic ring})-$,

or when J is $-NR^{34}-$, $-NR^{37}-NR^{38}-$ or $-NR^{39}-(C1-4 \text{ alkylene})-NR^{40}-$, each L and R^{34} , L and R^{38} , and L and R^{40} taken together with nitrogen atom to which is attached may represent $-heterocyclic \text{ ring}-$,

M is

- 1) carbocyclic ring,
- 2) heterocyclic ring
- 3) C1-4 alkyl substituted with 1 ~ 2 of substituent(s) selected from the group consisting of the following (i)-(ii);
 - (i) carbocyclic ring,
 - (ii) heterocyclic ring,
- 4) $-O-(carbocyclic \text{ ring or heterocyclic ring})$,
- 5) $-S-(carbocyclic \text{ ring or heterocyclic ring})$,
- 6) $-NR^{49}-(carbocyclic \text{ ring or heterocyclic ring})$ (in which, R^{49} is hydrogen or C1-4 alkyl which may be substituted with one phenyl),
- 7) $-O-(C1-4 \text{ alkylene})-(carbocyclic \text{ ring or heterocyclic ring})$,
- 8) $-S-(C1-4 \text{ alkylene})-(carbocyclic \text{ ring or heterocyclic ring})$,
- 9) $-NR^{50}-(C1-4 \text{ alkylene})-(carbocyclic \text{ ring or heterocyclic ring})$ (in which, R^{50} is hydrogen, C1-4 alkyl which may be substituted with one phenyl or C2-5 acyl which may be substituted with 1 ~ 3 of halogen) or

THIS PAGE BLANK (USPTO)

10) -CO-(carbocyclic ring or heterocyclic ring),
or the said carbocyclic ring and heterocyclic ring in L and M, and heterocyclic ring represented by each L and R³⁴, L and R³⁸, and L and R⁴⁰ taken together with nitrogen atom to which is attached may be substituted with 1 ~3 of substituent(s) selected from the group consisting of the following (i)-(xiii);

- (i) C1-4 alkyl,
- (ii) C2-4 alkenyl,
- (iii) hydroxy,
- (iv) C1-4 alkoxy,
- (v) -(C1-4 alkylene)-OH,
- (vi) -(C1-4 alkylene)-O-(C1-4 alkyl),
- (vii) halogen,

(viii) NR⁵¹R⁵² (in which, R⁵¹ and R⁵² each, independently, is hydrogen, C1-4 alkyl or C1-4 alkoxy carbonyl, or R⁵¹ and R⁵² taken together with nitrogen atom to which is attached represents 5 ~7-membered saturated heterocyclic ring necessary containing one nitrogen atom and optionally further containing one nitrogen atom or one oxygen atom),

- (ix) SR⁵³ (in which, R⁵³ is hydrogen or C1-4 alkyl),
- (x) nitro,
- (xi) trifluoromethyl,
- (xii) C1-4 alkoxy carbonyl,
- (xiii) oxo,
- (xiv) C2-5 acyl] or

a non-toxic salt thereof, or a hydrate thereof,

(2) an N-type calcium channel inhibitor comprising, as an active ingredient, an amino acid derivative of the formula (I) or a non-toxic salt thereof, or a hydrate thereof and

(3) process for preparation of an amino acid derivative of the formula (I) or a hydrate thereof.

Unless otherwise specified, all isomers are included in the present invention. For example, alkyl, alkoxy, alkylene and alkenylene group includes

THIS PAGE BLANK (USPTO)

straight or branched ones. In addition, double bond in alkenylene includes E, Z and EZ mixture. Further, isomers (optically active isomers) generated from asymmetric carbon atom(s) in branched alkyl, alkoxy, alkylene and alkenylene group are also included in the present invention.

In the formula (I), C1-4 alkyl means methyl, ethyl, propyl, butyl and isomers thereof.

In the formula (I), C5-8 alkyl means pentyl, hexyl, heptyl, octyl and isomers thereof.

In the formula (I), C1-8 alkyl means methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl and isomers thereof.

In the formula (I), C3-8 cycloalkyl means cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl.

In the formula (I), C1-4 alkylene means methylene, ethylene, propylene, butylene and isomers thereof.

In the formula (I), C1-4 alkoxy means methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy and isomers thereof.

In the formula (I), C2-4 alkenyl means ethenyl, propenyl, butenyl and isomers thereof.

In the formula (I), C2-8 alkenyl means ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl and isomers thereof.

In the formula (I), C2-4 alkenylene means ethenylene, propenylene, butenylene and isomers thereof.

In the formula (I), C2-5 acyl means acetyl, propionyl, butyryl, valeryl and isomers thereof.

In the formula (I), C1-4 alkoxy carbonyl means methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl and isomers thereof.

In the formula (I), halogen means fluoride, chloride, bromide and iodide.

In the formula (I), 5~7-membered saturated heterocyclic ring containing one nitrogen atom and further optionally containing one nitrogen atom or one sulfur atom represented by each R^{24} and R^{25} , R^{32} and R^{33} , and R^{51} and R^{52} taken together with nitrogen atom to which is attached means for example, pyrrolidine,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

piperidine, piperazine, morpholine, perhydroazepine.

In the formula (I), carbocyclic ring means C3-10 mono-, bi-carbocyclic ring and fused carbocyclic ring. For example, the said C3-10 mono-, bi-carbocyclic ring and fused carbocyclic ring includes cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane, cyclooctane, cyclononane, cyclodecane, cyclopentene, cyclohexene, cyclopentadiene, cyclohexadiene, benzene, pentalene, indene, naphthalene, azulene, dihydronaphthalene, tetrahydronaphthalene, perhydronaphthalene, indane (dihydroindene), perhydroindene, bicyclopentane, bicyclohexane, bicycloheptane (bicyclo[2.2.1]heptane), bicycloheptene (bicyclo[2.2.1]hept-2-ene), bicyclooctane, bicyclononane, bicyclodecane, adamantane etc.

In the formula (I), heterocyclic ring means 5 ~ 15-membered mono- or bi-heterocyclic ring containing 1 ~ 2 nitrogen atom(s), 1 ~ 2 oxygen atom(s) and/or one sulfur atom which is unsaturated or saturated partially or fully. For example, the said 5 ~ 15-membered mono- or bi-heterocyclic ring containing 1 ~ 2 nitrogen atom(s), 1 ~ 2 oxygen atom(s) and/or one sulfur atom which is unsaturated or saturated partially or fully includes pyrroline, pyrrolidine, imidazoline, imidazolidine, pyrazoline, pyrazolidine, piperidine, piperazine, tetrahydropyrimidine, hexahydropyrimidine, tetrahydropyridazine, hexahydropyridazine, hexahydroazepine, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydropyran, tetrahydropyran, dihydrothiophene, tetrahydrothiophene, dihydrothiain (dihydrothiopyran), tetrahydrothiain (tetrahydrothiopyran), dihydrooxazole, tetrahydrooxazole, dihydroisooxazole, tetrahydroisooxazole, dihydrothiazole, tetrahydrothiazole, dihydroisothiazole, tetrahydroisothiazole, morpholine, thiomorpholine, indoline, isoindoline, dihydroindazole, perhydroindazole, dihydroquinoline, tetrahydroquinoline, perhydroquinoline, dihydroisoquinoline, tetrahydroisoquinoline, perhydroisoquinoline, dihydrophthalazine, tetrahydrophthalazine, perhydrophthalazine, dihydronaphthylidine, tetrahydronaphthylidine, perhydronaphthylidine, dihydroquinoxaline, tetrahydroquinoxaline, perhydroquinoxaline, dihydroquinazoline, tetrahydroquinazoline, perhydroquinazoline, dihydrocinnoline, tetrahydrocinnoline,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

perhydrocinnoline, dihydrobenzooxazole, perhydrobenzooxazole,
dihydrobenzothiazole, perhydrobenzothiazole, dihydrobenzoimidazole,
perhydrobenzoimidazole, dihydrobenzoxazine, dioxaindane, benzodioxane,
quinuclidine, pyrrole, imidazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine,
pyridazine, pyridazine, azepine, diazepine, furan, pyran, oxepine, oxazepine,
thiophene, thian (thiopyran), thiopine, oxazole, isooxazole, thiazole, isothiazole,
oxadiazole, oxazine, oxadiazine, oxazepine, oxadiazepine, thiadiazole, thiazine,
thiadiazine, thiazepine, thiadiazepine, indole, isoindole, benzofuran,
isobenzofuran, benzothiophene, isobenzothiophene, indazole, quinoline,
isoquinoline, phthalazine, naphthylidine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline,
benzooxazole, benzothiazole, benzoimidazole, oxatetrahydrofuran, thiazolidinon,
thiazolidindion etc.

In the formula (I), heterocyclic ring represented by each R^{4-1} and R^{34} , R^{4-1} and R^{38} , R^{4-1} and R^{40} , L and R^{34} , L and R^{38} , and L and R^{40} taken together with nitrogen atom to which is attached means 5 ~ 15-membered mono- or bi-heterocyclic ring essentially containing one nitrogen atom and further optionally containing one nitrogen atom, one oxygen atom and/or one sulfur atom which is unsaturated or saturated partially or fully. For example, the said 5 ~ 15-membered mono- or bi-heterocyclic ring essentially containing one nitrogen atom and further containing one nitrogen atom, 1 ~ 2 oxygen atom and/or one sulfur atom which is saturated partially or fully includes pyrroline, pyrrolidine, imidazoline, imidazolidine, pyrazoline, pyrazolidine, piperidine, piperazine, tetrahydropyrimidine, hexahydropyrimidine, tetrahydropyridazine, hexahydropyridazine, hexahydroazepine, tetrahydrooxazole, tetrahydroisooxazole, tetrahydrothiazole, tetrahydroisothiazole, morpholine, thiomorpholine, indoline, isoindoline, dihydroindazole, perhydroindazole, dihydroquinoline, tetrahydroquinoline, perhydroquinoline, dihydroisoquinoline, tetrahydroisoquinoline, perhydroisoquinoline, dihydrophthalazine, tetrahydrophthalazine, perhydrophthalazine, dihydronaphthylidine, tetrahydronaphthylidine, perhydronaphthylidine, dihydroquinoxaline, tetrahydroquinoxaline, perhydroquinoxaline, dihydroquinazoline,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

tetrahydroquinazoline, perhydroquinazoline, dihydrocinnoline, tetrahydrocinnoline, perhydrocinnoline, dihydrobenzooxazole, perhydrobenzooxazole, dihydrobenzothiazole, perhydrobenzothiazole, dihydrobenzoimidazole, perhydrobenzoimidazole, pyrrole, imidazole, pyrazole, indole, isoindole, indazole, benzoimidazole etc.

R¹ is preferably C1-8 alkoxy, phenyl, C3-8 cycloalkyl, heterocyclic ring or C1-4 alkyl substituted with phenyl, C3-8 cycloalkyl or heterocyclic ring, and more preferably heterocyclic ring.

A is preferably single bond or -CO-, and more preferably -CO-.

E is preferably -COO-, -O-, -S-, -SO- or -SO₂-, and more preferably -S-.

As for carbocyclic ring represented by R³ and carbocyclic ring as a substituent of C1-4 alkyl in R³, C3-10 cycloalkyl such as cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane, cyclooctane, cyclononane, cyclodecane is preferable, and cyclopentane or cyclohexane is more preferable.

J is preferably -NR³⁴- (in which, R³⁴ is the same meaning as hereinbefore defined) or -NR³⁹-(C1-4 alkylene)-NR⁴⁰-, and more preferably -NR³⁴-.

R⁴ is preferably carbocyclic ring, heterocyclic ring or C1-8 alkyl substituted with carbocyclic ring or heterocyclic ring.

[Salts]

All the non-toxic salts are also included in the present invention. For example, the compounds of the formula (I) of the present invention may be converted into the corresponding salts by known methods. Non-toxic and water-soluble salts are preferable. Suitable salts, for example, are follows:

salts of alkaline metals (potassium, sodium etc.), salts of alkaline earth metals (calcium, magnesium etc.), ammonium salts, salts of pharmaceutically acceptable organic amines (tetramethylammonium, triethylamine, methylamine, dimethylamine, cyclopentylamine, dicyclohexylamine, benzylamine, phenethylamine, piperidine, monoethanolamine, diethanolamine, tris(hydroxymethyl)amine, lysine, arginine, N-methyl-D-glucamine etc.).

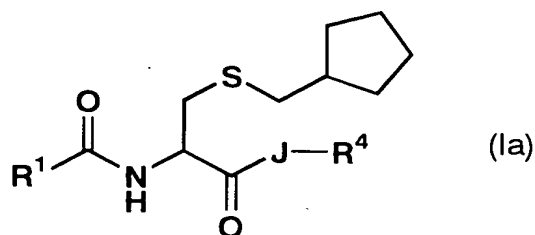
The compounds of the formula (I) of the present invention may be converted into the corresponding acid additional salts by methods known *per se*.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

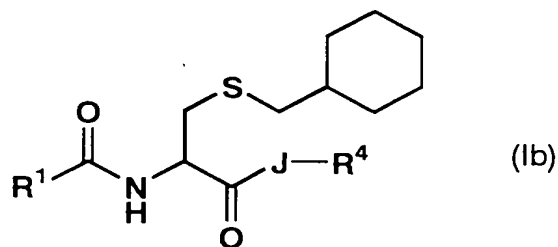
Non-toxic and water-soluble acid addition salts are preferable. Suitable acid addition salts, for example, are salts of inorganic acids, e.g., hydrochloride, hydrobromide, sulphate, phosphate, nitrate etc., or salts of organic acids, e.g., acetate, trifluoroacetate, lactate, tartarate, oxalate, fumarate, maleate, citrate, benzoate, methanesulphonate, ethanesulphonate, benzenesulphonate, toluenesulphonate, isethioate, glucuronate, gluconate etc.

The compounds of the formula (I) of the present invention or salts thereof may be converted into hydrate thereof by methods known *per se*.

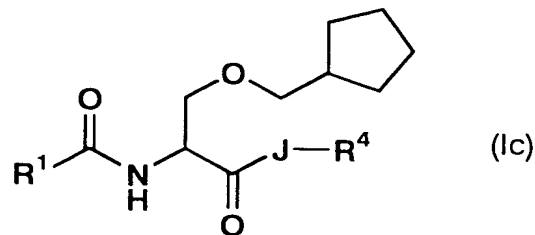
In the compounds of the formula (I), the compounds of the formula (Ia)



(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore), the compounds of the formula (Ib)

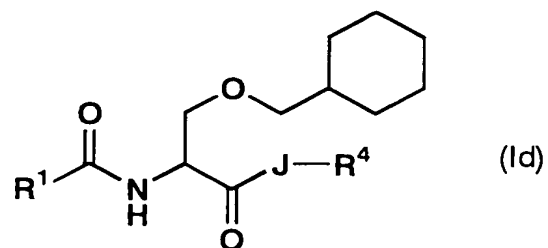


(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore), the compounds of the formula (Ic)

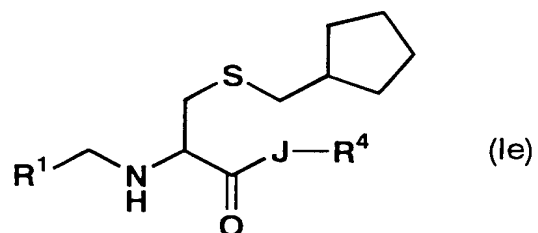


THIS PAGE BLANK (USPTO)

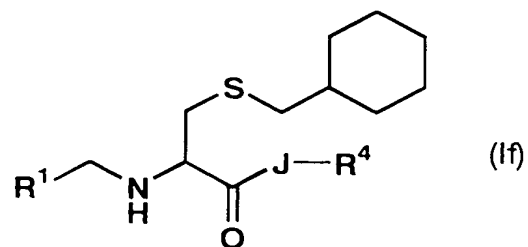
(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore),
the compounds of the formula (Id)



(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore),
the compounds of the formula (Ie)

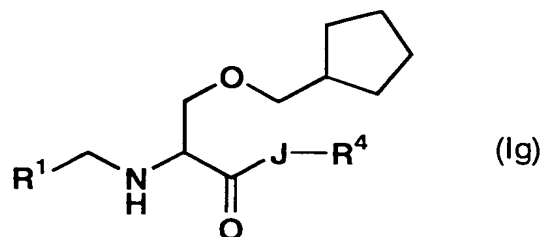


(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore),
the compounds of the formula (If)

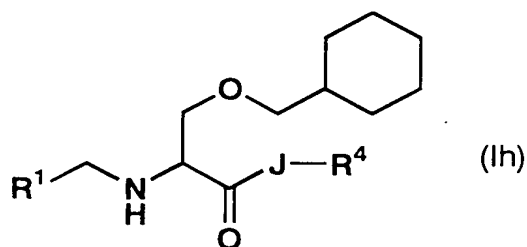


(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore),
the compounds of the formula (Ig)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore),
and the compounds of the formula (Ih)

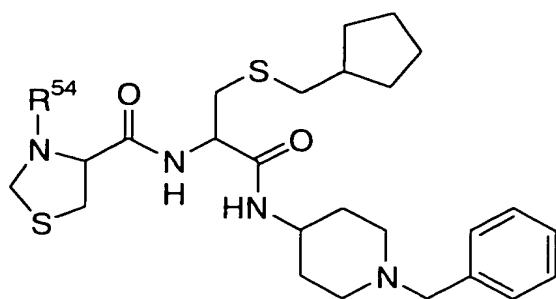


(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore),
non-toxic salts thereof, or hydrates thereof are preferable.

The concrete compounds are ones shown in the following Tables 1-40, non-toxic salts thereof and the hydrates thereof and ones described in Example s. Also, the following concrete compounds include the isomers generated by asymmetric carbon atom(s), i.e., R, S and RS form. In the following each Table, Me is methyl and R⁵⁴ is the same meaning of the substituent (i)-(xxiii) of the said heterocyclic ring.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 1

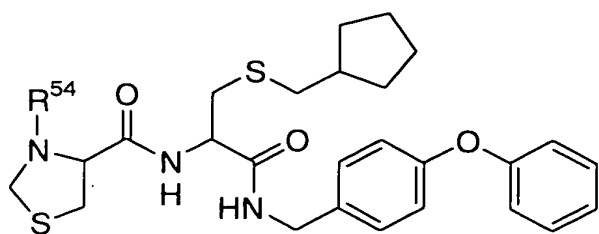


(Ia - 1)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 2

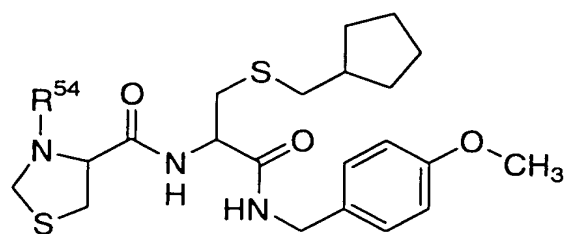


(1a-2)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 3

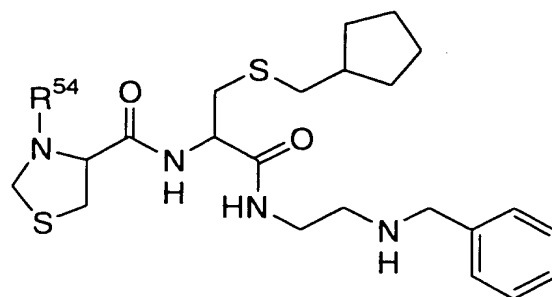


(1a-3)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 4

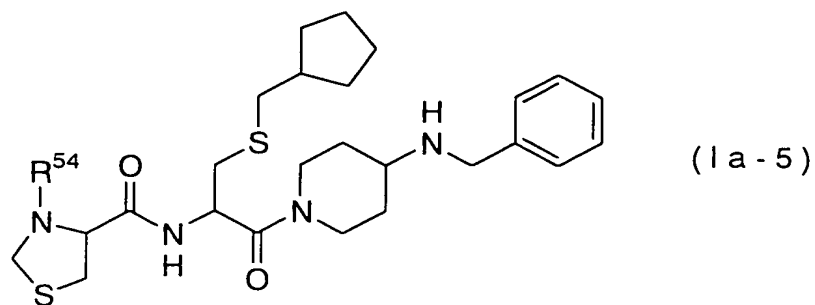


(Ia-4)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

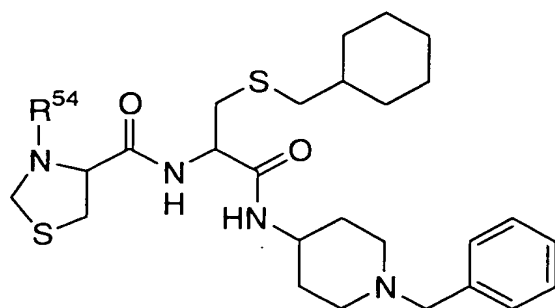
Table 5



No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 6

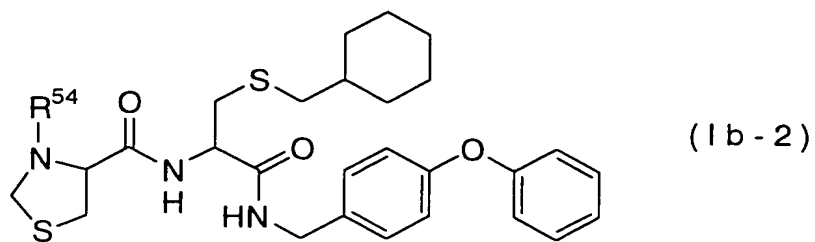


(Ib-1)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

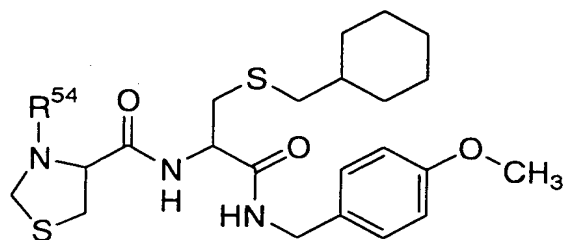
Table 7



No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 8

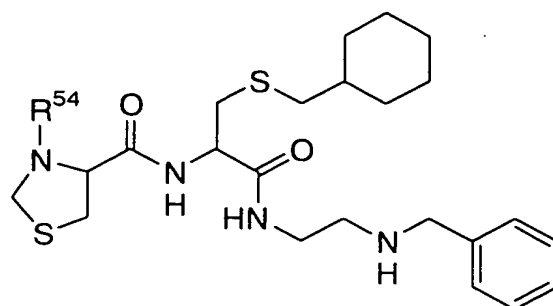


(Ib-3)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 9

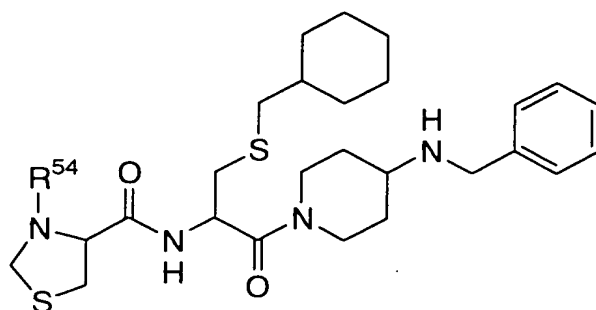


(1b-4)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 10

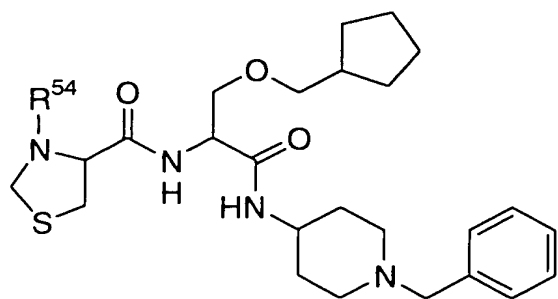


(1b-5)

No.		No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 11

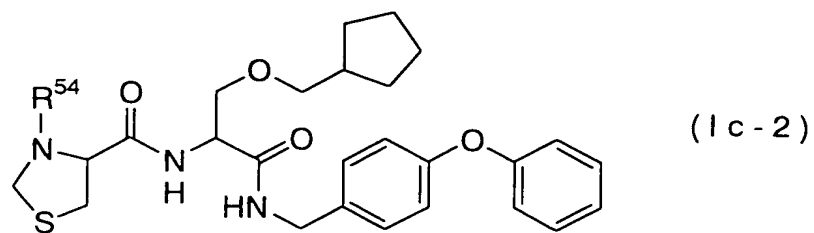


(1c-1)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

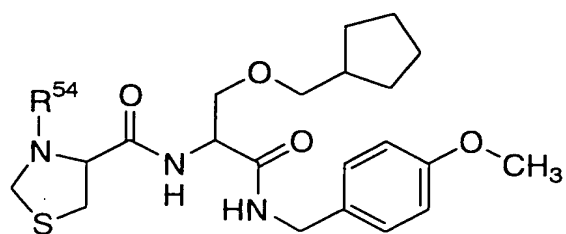
Table 12



No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 13

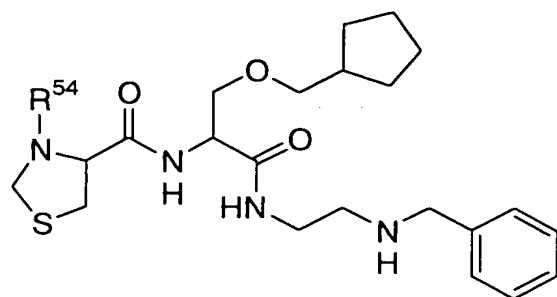


(Ic - 3)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 14

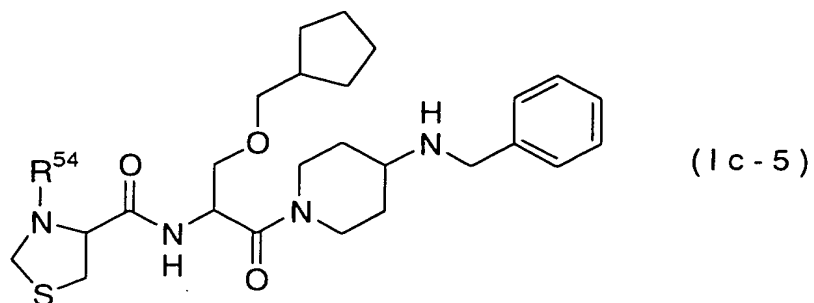


(1c-4)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

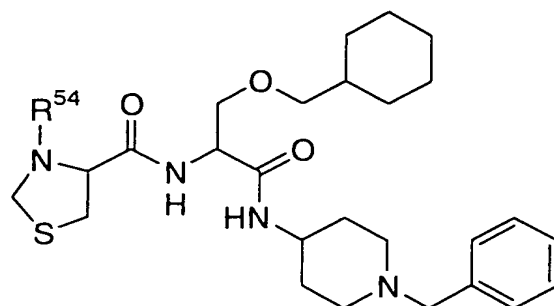
Table 15



No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 16

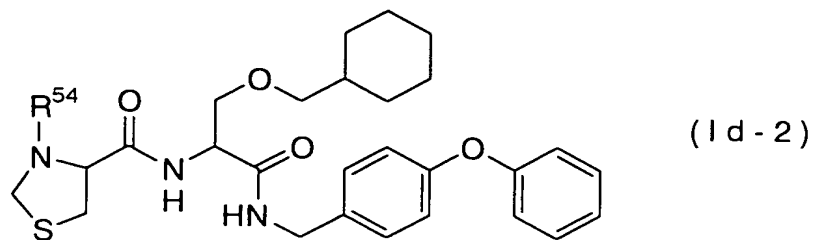


(Id - 1)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

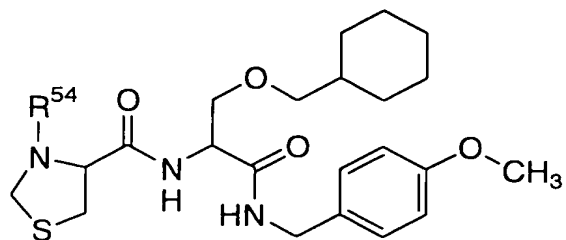
Table 17



No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 18

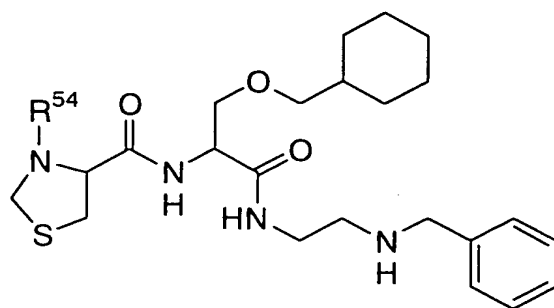


(Id - 3)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 19

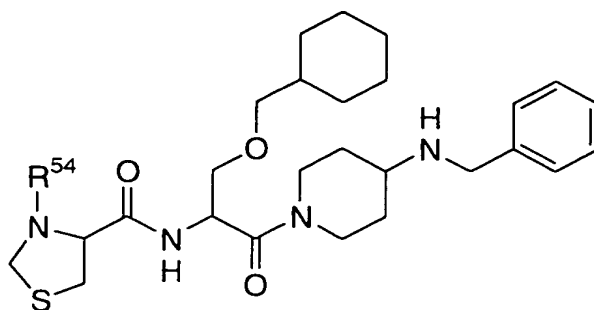


(Id - 4)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 20

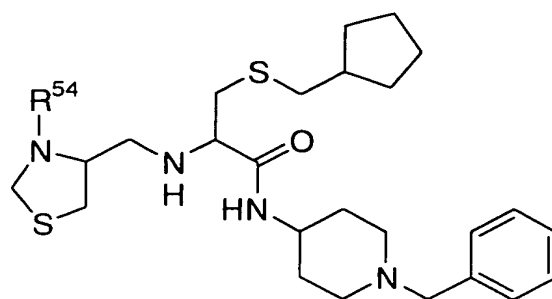


(Id - 5)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 21

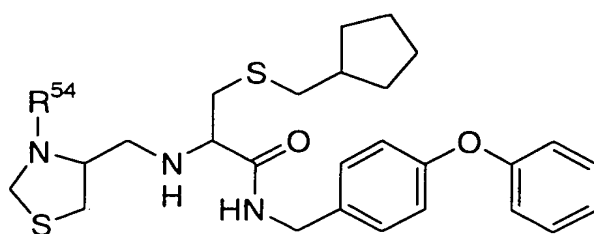


(1e-1)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 22

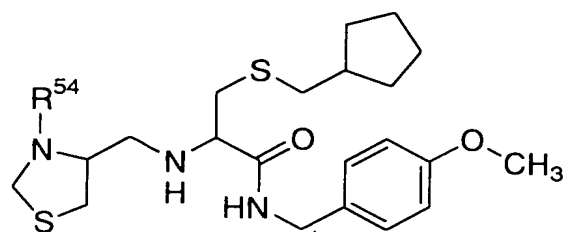


(1e-2)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 23

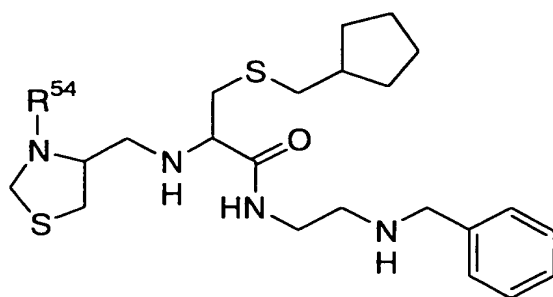


(1e-3)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 24

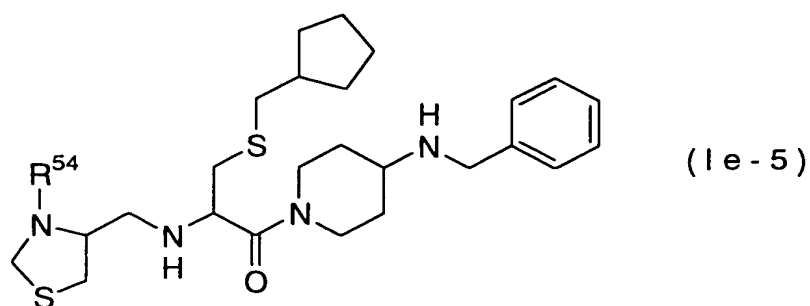


(1e-4)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

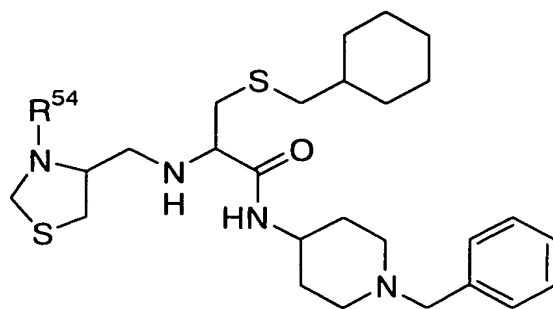
Table 25



No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 26

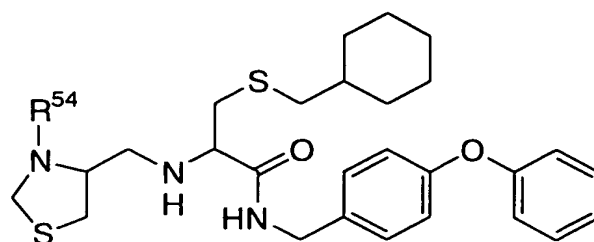


(If-1)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 27

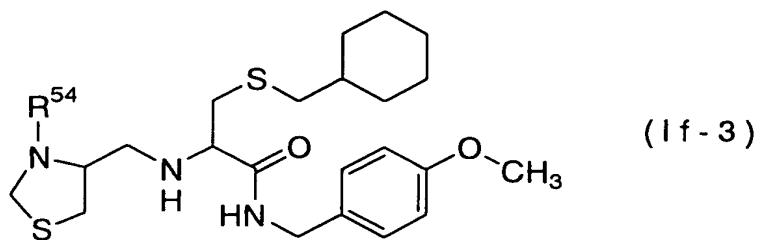


(If-2)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

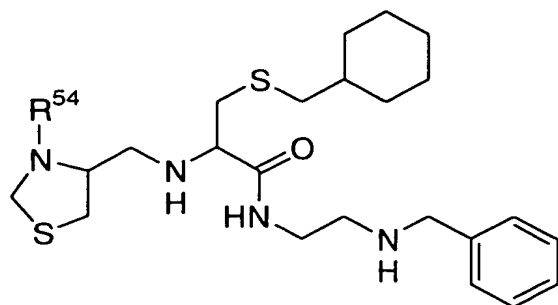
Table 28



No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 29

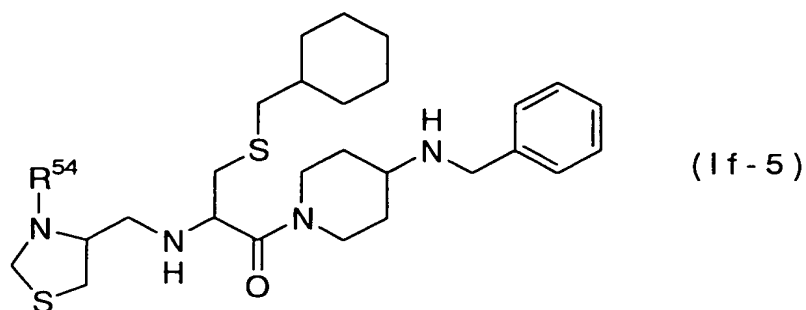


(If - 4)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

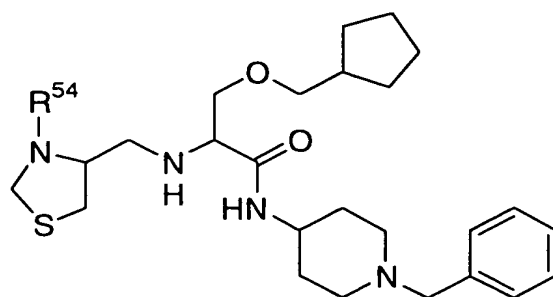
Table 30



No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 31

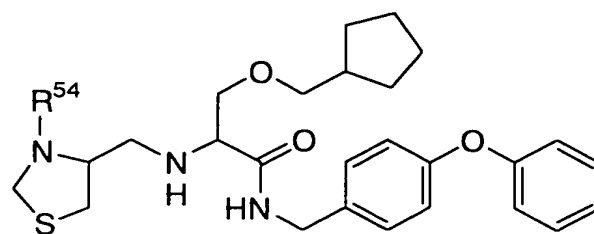


(I g - 1)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 32

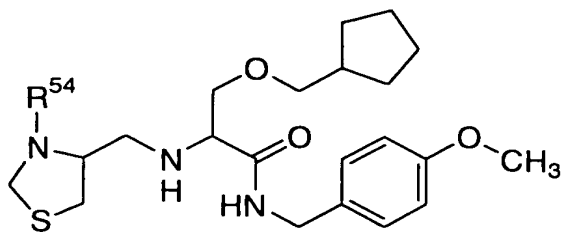


(1 g - 2)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 33

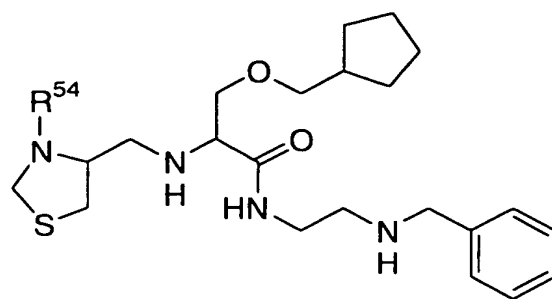


(1 g - 3)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 34

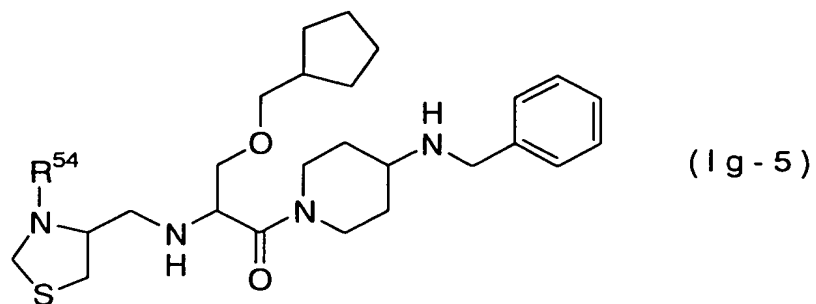


(I g - 4)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

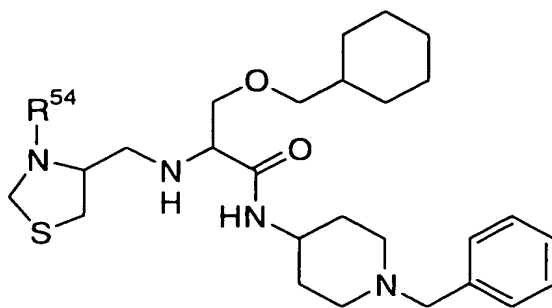
Table 35



No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 36

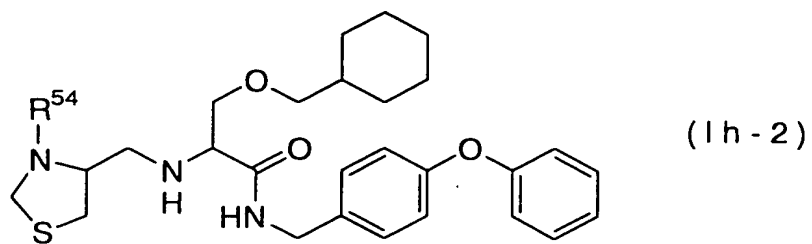


(1h-1)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

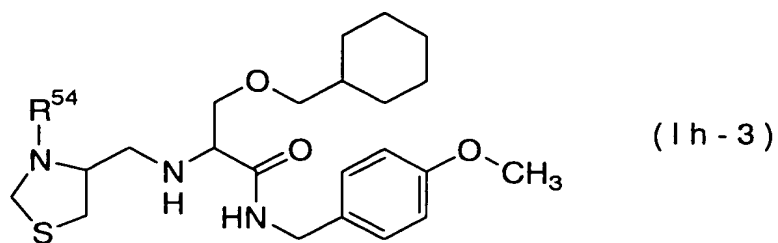
Table 37



No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

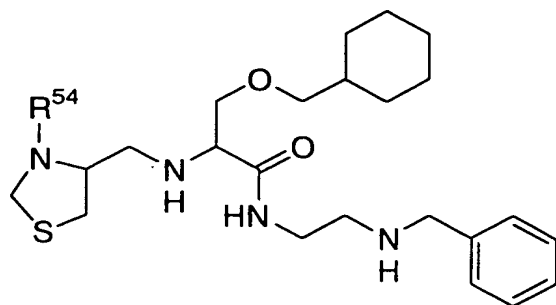
Table 38



No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 39

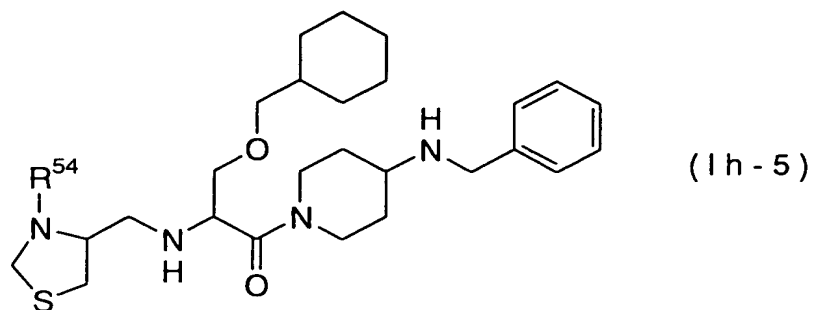


(1h-4)

No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 40

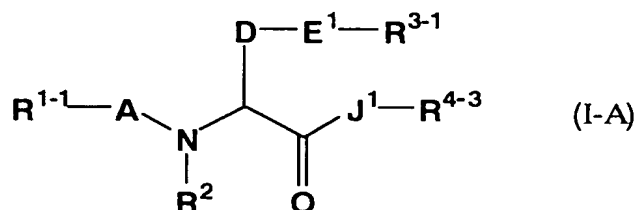


No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴	No.	R ⁵⁴
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

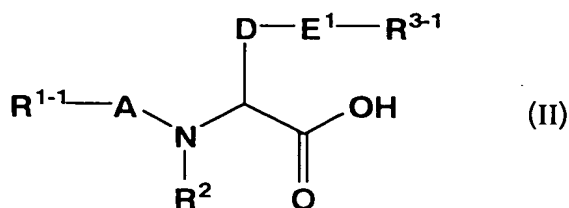
THIS PAGE BLANK (USPTO)

[Process for preparation of the compounds of the present invention]

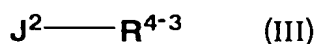
(a) The compounds of the formula (I), wherein E is -COO-, -OCO-, -CONR²⁶-, -NR²⁷CO-, -O-, -S- or -CO-, i.e., the compounds of the present invention of the formula (I-A)



(wherein, R¹⁻¹ is the same meaning as hereinbefore described for R¹, provided that hydroxy, -COOH or amino group in R¹⁻¹ is protected with protecting group, if necessary, R³⁻¹ is the same meaning as hereinbefore described for R³, provided that amino group in R³⁻¹ is protected with protecting group, if necessary, R⁴⁻³ is the same meaning as hereinbefore described for R⁴, provided that -COOH, hydroxy or amino group in R⁴⁻³ is protected with protecting group, if necessary, J¹ is the same meaning as hereinbefore described for J, provided that amino or hydroxy group in J¹ is protected with protecting group, if necessary, E¹ is -COO-, -OCO-, -CONR²⁶-, -NR²⁷CO-, -O-, -S- or -CO- and the other symbols are the same meanings as defined hereinbefore) may be prepared by amidation or esterification of the compounds of the formula (II)

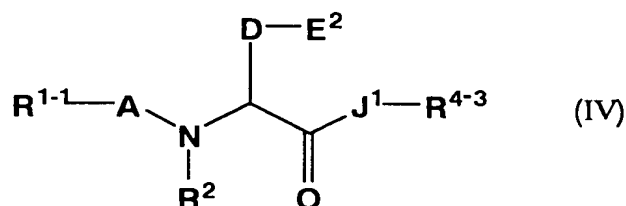


(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore)
with the compounds of the formula (III)

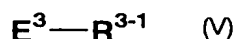


THIS PAGE BLANK (USPTO)

(wherein, J^2 is -OH, -NHR³⁴⁻¹ (in which, R³²⁻¹ is the same meaning as hereinbefore described for R³², provided that amino or hydroxy group in R³⁴⁻¹ is protected with protecting group if necessary), -NR³⁸-NHR³⁷, -NR⁴⁰-(C1-4 alkylene)-NHR³⁹, -O-(C1-4 alkylene)-NHR⁴¹, -S-(C1-4 alkylene)-NHR⁴² or heterocyclic ring possessing NH (this heterocyclic ring is the same meaning as hereinbefore described for the heterocyclic ring represented by each R⁴⁻¹ and R³⁴, R⁴⁻¹ and R³⁶, R⁴⁻¹ and R⁴⁰, L and R³⁴, L and R³⁸, and L and R⁴⁰ taken together with nitrogen atom to which they are attached) (in which all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore) and R⁴⁻³ is the same meaning as hereinbefore described) or by amidation or esterification of the compounds of the formula (IV)



(wherein, E² is -COOH, -NHR²⁷ (in which R²⁷ is the same meaning as defined hereinbefore) or -OH and the other symbols are the same meanings as defined hereinbefore) with the compounds of the formula (V)



(wherein, E³ is -OH, -NHR²⁶ (in which R²⁶ is the same meaning as defined hereinbefore) or -COOH and the other symbols are the same meanings as defined hereinbefore).

The amidation is well known. For example, it may be carried out

- (1) by the method with using acid halide,
- (2) by the method with using mixed acid anhydride,
- (3) by the method with using conducting agent etc.

Concrete description of these methods are as follows:

(1) Method with using acid halide may be carried out, for example; carboxylic acid is reacted with an acid halide (oxalyl chloride or thionyl chloride

THIS PAGE BLANK (USPTO)

etc.) in an organic solvent (chloroform, methylene chloride, diethyl ether, tetrahydrofuran or ethyl acetate etc.) or without solvents at from -20°C to a refluxing temperature to give an acid halide. The obtained acid halide and an amine are reacted in an organic solvent (chloroform, methylene chloride, diethyl ether, tetrahydrofuran etc.) in the presence of tertiary amine (pyridine, triethylamine, dimethylaniline, dimethylaminopyridine or N-methylmorpholine etc.) at $0\sim 40^{\circ}\text{C}$.

(2) Method with using mixed acid anhydride may be carried out, for example; carboxylic acid is reacted with an acid halide (pivaloyl chloride, tosyl chloride, mesyl chloride, isobutyl chloroformate etc.) in an organic solvent (chloroform, methylene chloride, diethyl ether, tetrahydrofuran etc.) or without solvents, in the presence of tertiary amine (pyridine, triethylamine, dimethylaniline, dimethylaminopyridine or N-methylmorpholine etc.) at $-20\sim 40^{\circ}\text{C}$ to give mixed acid anhydride. The obtained mixed acid anhydride and corresponding amine are reacted in an organic solvent (chloroform, methylene chloride, diethyl ether, tetrahydrofuran etc.) at $0\sim 40^{\circ}\text{C}$.

(3) Method with using condensing agent (1,3-dicyclohexylcarbodiimido (DCC), 1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimido (EDC), 2-chloro-1-methylpyridinium iodide, 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) etc.) may be carried out, for example; a carboxylic acid and an amine are reacted in an organic solvent (chloroform, methylene chloride, dimethylformamide, diethyl ether or tetrahydrofuran etc.) or without solvents in the presence or absence of tertiary amine (pyridine, triethylamine, dimethylaniline or dimethylaminopyridine etc.) using with condensing agent and using or without 1-hydroxybenzotriazole (HoBt) at $0\sim 40^{\circ}\text{C}$.

Preferably, the above reactions (1), (2) and (3) described above are carried out under an atmosphere of an inert gas (argon, nitrogen etc.) on anhydrous condition.

The esterification is well known. For example, it may be carried out
(1) by the method with using acid halide,
(2) by the method with using mixed acid anhydride,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(3) by the method with using conducting agent etc.

Concrete description of these methods are as follows:

(1) Method with using acid halide may be carried out, for example; carboxylic acid is reacted with an acid halide (oxalyl chloride or thionyl chloride etc.) in an organic solvent (chloroform, methylene chloride, diethyl ether, tetrahydrofuran or ethyl acetate etc.) or without solvents at from -20°C to a refluxing temperature to give an acid halide. The obtained acid halide and an alcohol are reacted in an organic solvent (chloroform, methylene chloride, diethyl ether, tetrahydrofuran etc.) in the presence of tertiary amine (pyridine, triethylamine, dimethylaniline, dimethylaminopyridine or N-methylmorpholine etc.) at $0\sim 40^{\circ}\text{C}$.

(2) Method with using mixed acid anhydride may be carried out, for example; carboxylic acid is reacted with an acid halide (pivaloyl chloride, tosyl chloride, mesyl chloride, ethyl chloroformate, isobutyl chloroformate etc.) in an organic solvent (chloroform, methylene chloride, diethyl ether, tetrahydrofuran etc.) or without solvents, in the presence of tertiary amine (pyridine, triethylamine, dimethylaniline, dimethylaminopyridine or N-methylmorpholine etc.) at $-20\sim 40^{\circ}\text{C}$ to give mixed acid anhydride. The obtained mixed acid anhydride and corresponding alcohol are reacted in an organic solvent (chloroform, methylene chloride, diethyl ether, tetrahydrofuran etc.) at $0\sim 40^{\circ}\text{C}$.

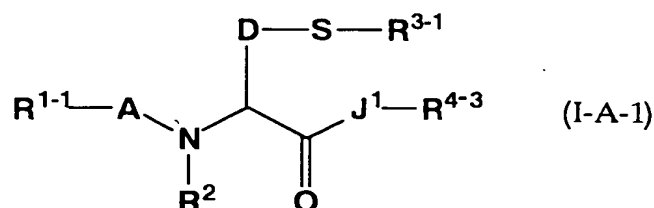
(3) Method with using condensing agent (1,3-dicyclohexylcarbodiimido (DCC), 1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimido (EDC), 2-chloro-1-methylpyridinium iodide, 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) etc.) may be carried out, for example; a carboxylic acid and an alcohol are reacted in an organic solvent (chloroform, methylene chloride, dimethylformamide, diethyl ether or tetrahydrofuran etc.) or without solvents in the presence or absence of tertiary amine (pyridine, triethylamine, dimethylaniline or dimethylaminopyridine etc.) using with condensing agent and using or without 1-hydroxybenzotriazole (HoBt) at $0\sim 40^{\circ}\text{C}$.

Preferably, the above reactions (1), (2) and (3) described above are carried out under an atmosphere of an inert gas (argon, nitrogen etc.) on

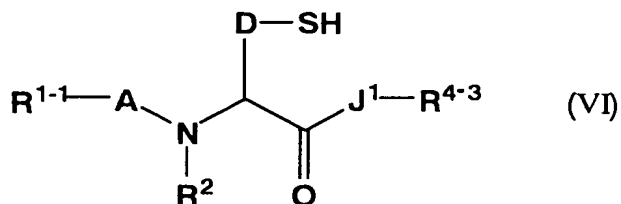
THIS PAGE BLANK (USPTO)

anhydrous condition.

The compounds of the formula (I-A), wherein E is -S- i.e., the compounds of the formula (I-A-1)



(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore)
may be prepared by reacting the compounds of the formula (VI)



(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore)
with the compounds of the formula (VII)

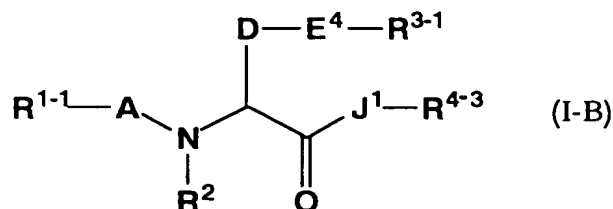


(wherein, X is halogen and the other symbols are the same meanings as defined hereinbefore).

The reaction of the compounds of the formula (VI) and the compounds of the formula (VII) may be carried out by known methods. For example, it may be carried out in an organic solvent (dimethylformamide, acetone etc.) in the presence of base (potassium carbonate etc.) at 0 ~ 40°C.

(b) The compounds of the formula (I), wherein E is -SO-, -SO₂-, i.e., the compounds of the formula (I-B)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



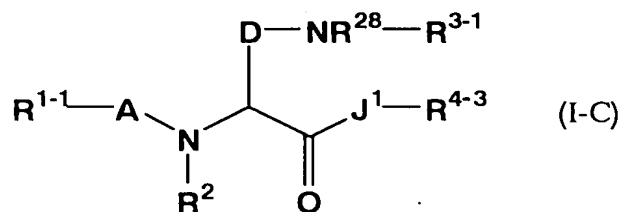
(wherein, E^4 is $-\text{SO}-$ or $-\text{SO}_2-$ and the other symbols are the same meanings as defined hereinbefore)

may be prepared by oxidation of the said compounds of the formula (I-A) wherein E^1 is $-\text{S}-$.

The oxidation is known per se. In case of oxidation of sulfide into sulfoxide, it may be carried out, for example, in an organic solvent (methylene chloride, chloroform, benzene, hexane, t-butyl alcohol etc.) in the presence of one equivalent of oxidizing agent (hydrogen peroxide, sodium periodate, acyl nitrite, sodium perborate, peracid (e.g., m-chloroperbenzoic acid, peracetic acid etc.) etc.) for a few minutes at $-78 \sim 0^\circ\text{C}$.

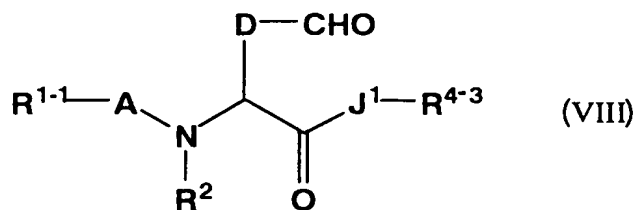
In case of oxidation of sulfide into sulfon, it may be carried out, for example, in an organic solvent (methylene chloride, chloroform, benzene, hexane, t-butyl alcohol etc.) in the presence of an excessive amount of oxidizing agent (hydrogen peroxide, sodium periodate, potassium permanganate, sodium perbromate, potassium peroxymonosulfate, peracid (e.g., m-chloroperbenzoic acid, peracetic acid etc.) etc.) for a few hours at $-78 \sim 40^\circ\text{C}$.

(c) The compounds of the formula (I), wherein E is $-\text{NR}^{28}-$, i.e., the compounds of the formula (I-C)

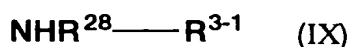


(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore)
may be prepared by reacting the compounds of the formula (VIII)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



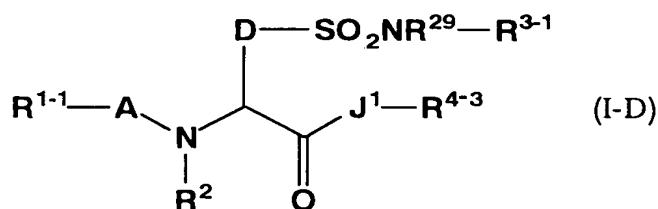
(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore)
with the compounds of the formula (IX)



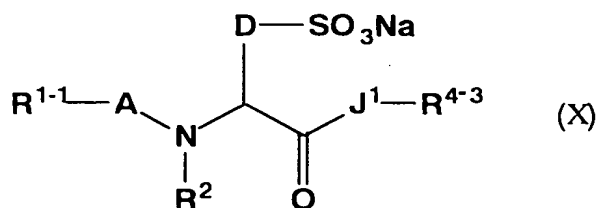
((wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore)).

The reaction of the compounds of the formula (VIII) and the compounds of the formula (IX) may be carried out by known methods, for example, by reacting the compounds of the formula (IV) and the compounds of the formula (V) in an organic solvent (methanol, ethanol etc.) using reductant (sodium cyanoborohydride, sodium borohydride, etc.) or using pH adjustifying agent (acetic acid etc.) if necessary, at 0~40°C.

(d) The compounds of the formula (I), wherein E is -SO₂NR²⁹-, i.e., the compounds of the formula (I-D)

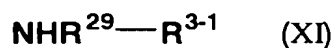


(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore)
may be prepared by reacting the compounds of the formula (X)



THIS PAGE BLANK (USPTO)

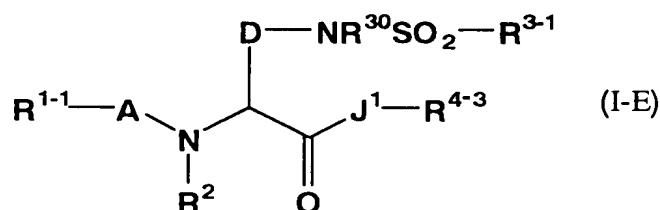
(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore)
with the compounds of the formula (XI)



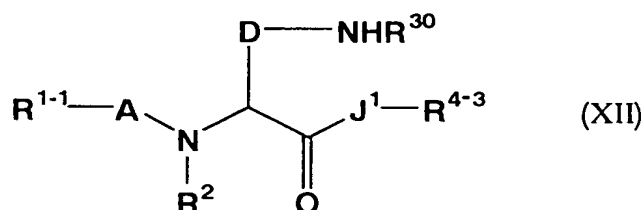
(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore).

The reaction of the compounds of the formula (X) and the compounds of the formula (XI) may be carried out by known methods, for example, by reacting the compounds of the formula (X) with base (triphenylphosphine etc.) and acid halide (oxazoyl chloride, thionyl chloride, sulfonyl chloride etc.) in an organic solvent (chloroform, methylene chloride, diethyl ether, tetrahydrofuran etc.), at from -20°C to refluxing temperature, and then by reacting thus obtained compounds and the compounds of the formula (XI) in the presence of tertiary amine (pyridine, triethylamine, dimethylaniline, dimethylaminopyridine etc.) in an organic solvent (chloroform, methylene chloride, diethyl ether, tetrahydrofuran etc.) at $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$.

(e) The compounds of the formula (I), wherein E is $-\text{NR}^{30}\text{SO}_2-$, i.e., the compounds of the formula (I-E)



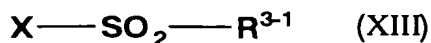
(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore)
may be prepared by reacting the compounds of the formula (XII)



(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

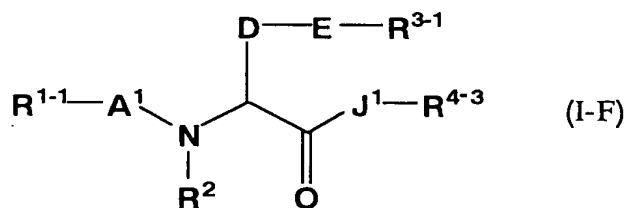
with the compounds of the formula (XIII)



(wherein, X is halogen and the other symbols are the same meanings as defined hereinbefore).

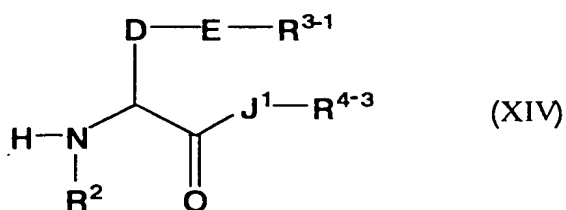
The reaction of the compounds of the formula (XII) and the compounds of the formula (XIII) may be carried out, for example, by reacting the compounds of the formula (XII) and the compounds of the formula (XIII) in an organic solvent (chloroform, methylene chloride, diethyl ether, tetrahydrofran etc.) in the presence of tertiary amine (pyridine, triethylamine, dimethylaniline, dimethylaminopyridine etc.) at 0~40°C.

(f) The compounds of the formula (I), wherein A is -CO- or -SO₂-, i.e., the compounds of the formula (I-F)



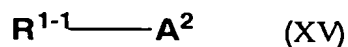
(wherein, A¹ is -CO- or -SO₂- and the other symbols are the same meanings as defined hereinbefore)

may be prepared by amidation or sulfonamidation of the compounds of the formula (XIV)



(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore)
with the compounds of the formula (XV)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

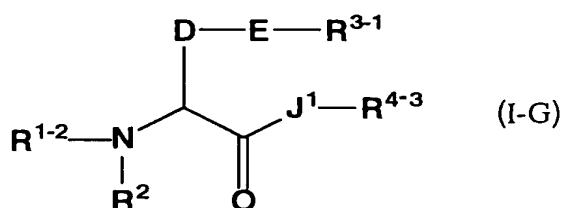


(wherein, A^2 is $-\text{COOH}$ or $-\text{SO}_3\text{H}$ and the other symbols are the same meanings as defined hereinbefore).

The sulfonamidation is well known. For example, it may be carried out by reacting sulfonic acid and an acid halide (oxalyl chloride, thionyl chloride, phosphorus pentachloride or phosphorus trichloride etc.) in an organic solvent (chloroform, methylene chloride, diethyl ether or tetrahydrofuran etc.) or without solvents at from -20°C to a refluxing temperature to give a sulfonyl halide, and then by reacting the obtained sulfonyl halide and an amine in an organic solvent (chloroform, methylene chloride, diethyl ether, tetrahydrofuran etc.) in the presence of tertiary amine (pyridine, triethylamine, dimethylaniline or dimethylaminopyridine etc.) at $0 \sim 40^\circ\text{C}$.

The amidation may be carried out by the same method described hereinbefore.

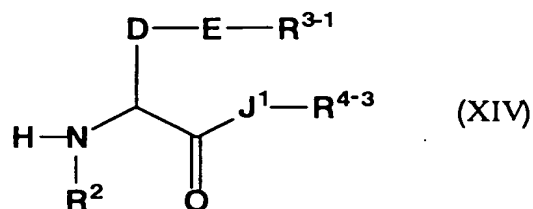
(g) The compounds of the formula (I), wherein A is single bond and R^1 is C1-4 alkyl substituted with phenyl, C3-8 cycloalkyl or heterocyclic ring, i.e., the compounds of the formula (I-G)



(R^{1-2} is C1-4 alkyl substituted with phenyl, C3-8 cycloalkyl or heterocyclic ring (with the proviso that when amino, hydroxy or $-\text{COOH}$ group exists as a substituent of each ring, such amino, hydroxy or $-\text{COOH}$ group is protected with protecting group, if necessary) and the other symbols are the same meanings as defined hereinbefore)

may be prepared by reacting the compounds of the formula (XIV)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



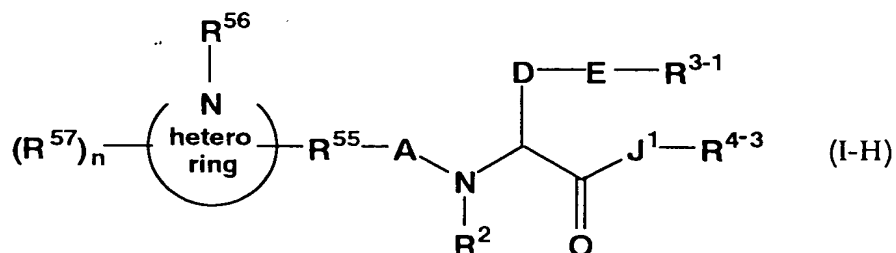
(wherein all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore)
with the compounds of the formula (XVI)



(wherein, R^{1-3} is phenyl, C3-8 cycloalkyl, heterocyclic ring or C1-3 alkyl substituted with phenyl, C3-8 cycloalkyl or heterocyclic ring (with the proviso that when amino, hydroxy or -COOH group exists as a substituent of each ring, such amino, hydroxy or -COOH group is protected with protecting group, if necessary)).

This reaction may be carried out by the same procedure as described in the reaction of the compounds of the formula (VIII) and the compounds of the formula (IX).

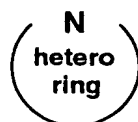
(h) The compounds of the formula (I) in which, R^1 is heterocyclic ring, C1-4 alkyl substituted with heterocyclic ring, and substituent of the said heterocyclic ring is (iii) -COOR⁵, (v) -CO-R⁷, (vii) -CO-CO-R¹³, (viii) -CO-(C1-4 alkylene)-CO-R¹⁴, (ix) -SO₂-R¹⁵, (x) -CONR¹⁸R¹⁹, (xix) C2-5 acyl or (xxi) C1-4 alkoxy carbonyl, i.e., compounds of the formula (I-H)



(wherein, R^{55} is single bond or C1-4 alkylene, R^{56} is the same meaning as the said substituent (iii), (v), (vii), (viii), (ix), (x), (xix) or (xxi) of heterocyclic ring, provided that amino, hydroxy or -COOH group exists in the said substituent, such a group is

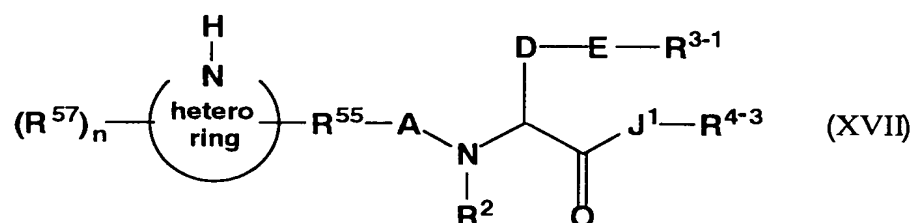
THIS PAGE BLANK (USPTO)

protected with protecting group if necessary, R^{57} is the same meaning as the said substituent (i)-(xxiii) of heterocyclic ring, provided that amino, hydroxy or $-\text{COOH}$ group exists in the said substituent, such a group is protected with protecting group if necessary, n is 0-3 and



is the same meaning as the said heterocyclic ring in R^1 , provided that such a ring contains at least one nitrogen atom)

may be prepared by amidation or sulfonamidation of compounds of the formula (XVII)



(wherein, all the symbols are the same meaning as defined hereinbefore) with compounds of the formula (XVIII)

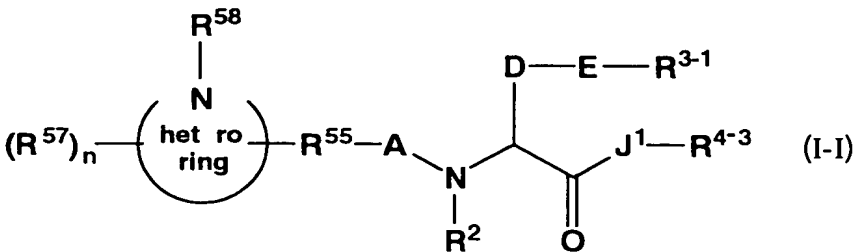


(wherein, R^{56} is the same meaning as defined hereinbefore).

The amidation or sulfonamidation may be carried out by the same method described hereinbefore.

(i) The compounds of the formula (I) in which, R^1 is heterocyclic ring or C1-4 alkyl substituted with heterocyclic ring, and substituent of the said heterocyclic ring is (ii) C5-8 alkyl, (iv) $-(\text{C1-4 alkylene})-\text{COOR}^6$, (vi) $-(\text{C1-4 alkylene})-\text{CO}-R^{10}$, (xi) C1-8 alkyl substituted with 1 ~2 of substituent(s) selected from the group consisting of (1)-(7) or (xiii) C1-4 alkyl, i.e., compounds of the formula (I-I)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(wherein, R⁵⁸ is the same meaning as the said substituent (ii), (iv), (vi), (xi) or (xiii) of heterocyclic ring, provided that amino, hydroxy or –COOH group exists in the said substituent, such a group is protected with protecting group if necessary and all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore)

may be prepared by reacting compounds of the formula (XVII) and compounds of the formula (XIV)

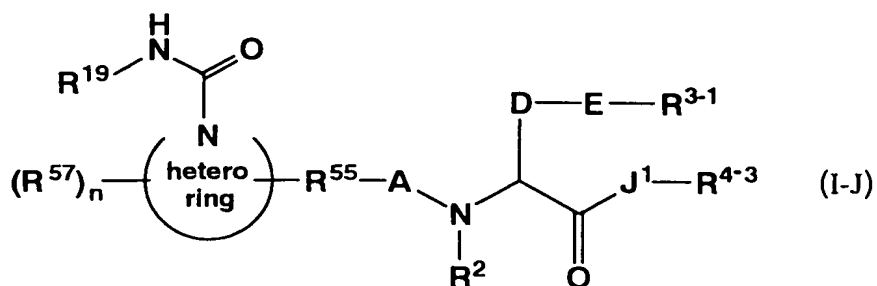


(wherein, R⁵⁹ is C4-7 alkyl, -COOR⁶, -(C1-3 alkylene)-COOR⁶, -CO-R¹⁰, -(C1-3 alkylene)-CO-R¹⁰, (xi) C1-7 alkyl substituted with 1 ~2 of substituent(s) selected from the group consisting of (1)-(7) or C1-3 alkyl (in which all the symbols are the same meanings as defined hereinbefore, provided that amino, hydroxy or -COOH group exists in the said substituent, such a group is protected with protecting group if necessary).

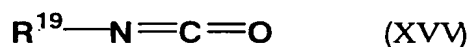
This reaction may be carried out by the same method as reaction of the said compounds of the formula (VIII) with compounds of the formula (IX).

(j) The compounds of the formula (I) in which, R¹ is heterocyclic ring or C1-4 alkyl substituted with heterocyclic ring, and substituent of the said heterocyclic ring is (x) -CONHR¹⁹, i.e., compounds of the formula (I-J)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



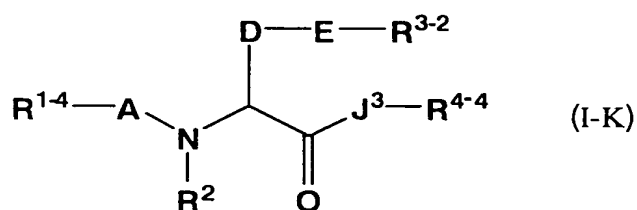
(wherein, all the symbols are the same meaning as defined hereinbefore)
 may be prepared by reacting the said compounds of the formula (XVII) and
 compounds of the formula (XVV)



(wherein, R^{19} is the same meaning as defined hereinbefore).

This reaction may be carried out by known methods. For example, it may be carried out by reacting compounds of the formula (XVII) and compounds of the formula (XVV) in organic solvent (chloroform, methylene chloride, diethyl ether, tetrahydrofuran etc.), in the presence of base (triethylamine, pyridine, dimethylaniline, dimethylaminopyridine, N-methylmorpholine etc.), at from 0 °C to refluxing temperature.

(k) Among the compounds of the formula (I), the compounds of the formula (I-K)



(wherein, R^{1-4} , R^{3-2} , R^{4-4} and J^3 are the same meanings as hereinbefore described for R^1 , R^3 , R^4 and J respectively, provided that at least one of them is a group containing -COOH, hydroxy or amino and the other symbols are the same meanings as defined hereinbefore)

may be prepared by removal of protecting group according to alkaline hydrolysis, by removal of protecting group in an acidic condition and/or by hydrogenolysis of

THIS PAGE BLANK (USPTO)

the compounds of the said formulae (I-A), (I-A-1), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I) or (I-J).

The removal of a protecting group according to alkaline hydrolysis is well known. For example, it may be carried out in an organic solvent (methanol, tetrahydrofuran, dioxane etc.), using hydroxide of an alkaline metal (sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide etc.), hydroxide of an alkaline earth metal (calcium hydroxide etc.) or carbonate (sodium carbonate, potassium carbonate etc.) or an aqueous solution thereof or a mixture thereof at 0 ~ 40°C.

The removal of a protecting group in an acidic condition is well known. For example, it may be carried out in an organic solvent (methylene chloride, chloroform, dioxane, ethyl acetate, anisole etc.) or without solvent, in the presence of organic acid (trifluoroacetic acid, methanesulfonic acid, trimethylsilyliodide etc.) or inorganic acid (hydrochloric acid etc.) or a mixture thereof (bromohydroacetic acid etc.) at 0 ~ 90°C.

The hydrogenolysis is well known. For example, it may be carried out in an organic solvent (tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether, ethyl acetate, methanol, ethanol etc.), in the presence of catalyst to hydrogenate (e.g., Pd-C, palladium, palladium hydroxide, palladium acetate, palladium black, platinum black, Ni, Raney nickel etc.), at an ordinary or increased pressure under an atmosphere of hydrogen gas at 0 ~ 80°C.

As well known to the person in the art, a protecting group of carboxy or hydroxy includes, for example, t-butyl, benzyl etc. In addition, such a group includes the other protecting group which is removable selectively and easily, for example, one described in T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991. A protecting group of amino includes, for example, benzyloxycarbonyl, t-butoxycarbonyl. In addition, such a group includes the other protecting group which is removable selectively and easily. Further, the aimed compounds of the present invention may be prepared easily by choice of these protecting group.

The compounds of the formulae (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIV), (XVV) may be known

THIS PAGE BLANK (USPTO)

per se or may be prepared by known methods or the methods described in Examples. But, the above compounds may be prepared by the other methods.

For example, the compounds of the formula (X) may be prepared by the method described in Liebigs Ann. Chem, 776-783, 1979.

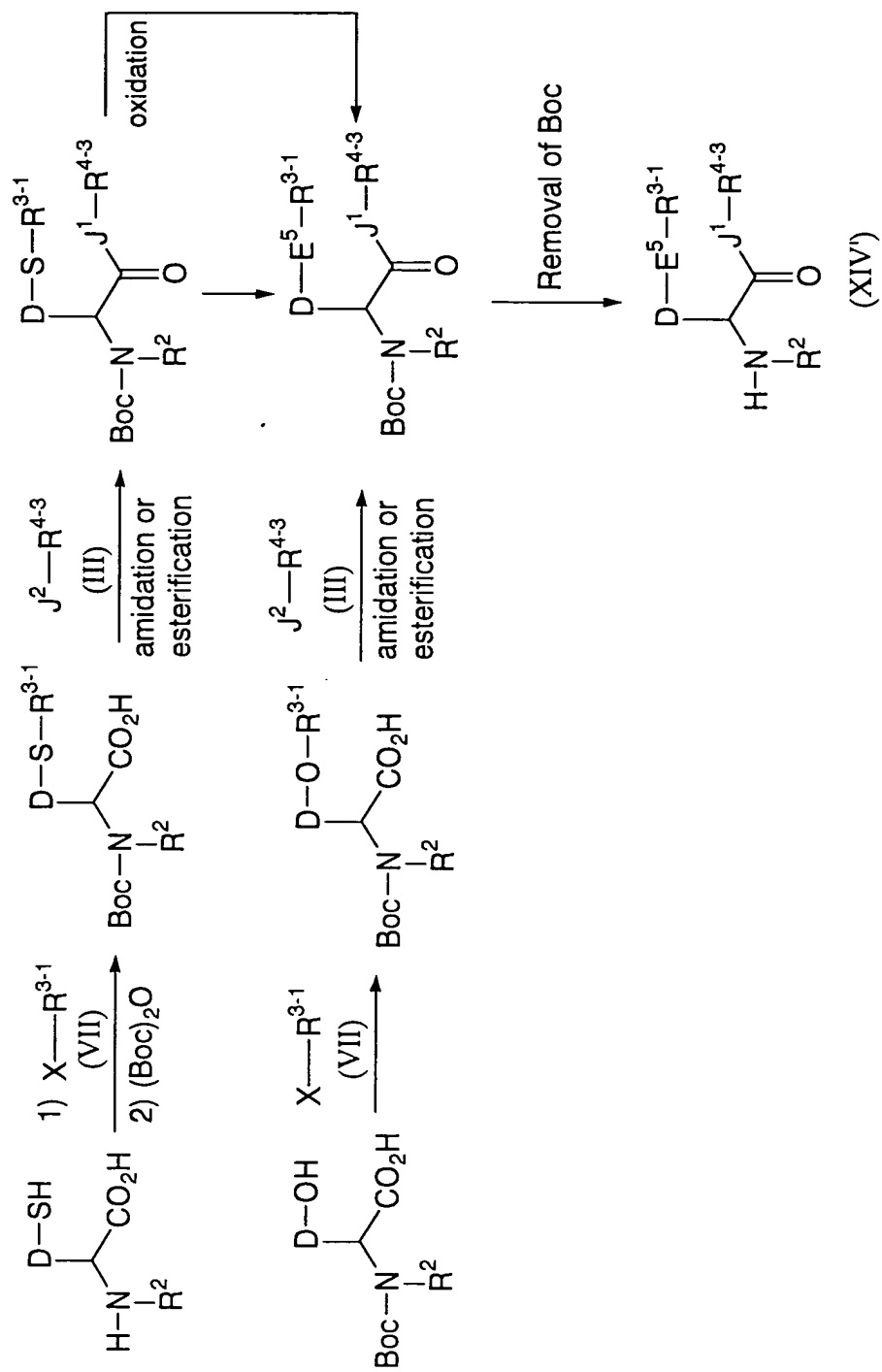
For example, the compounds of the formula (XII) may be prepared by the method described in J. Org. Chem., Vol. 44, No. 10, 1979.

For example, the compounds of the formula (XIV), wherein E is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, i.e., the compounds of the formula (XIV') and the compounds of the formula (XVII), wherein E is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, i.e., the compounds of the formula (XVII') may be prepared by the method shown in the following Reaction Schemes 1 and 2.

In each Reaction Scheme, E⁵ is -O-, -S-, -SO- or SO₂-, Boc is t-butoxycarbonyl, (Boc)₂O is di-t-butyl dicarbonate, R⁶⁰ is single bond or C1-3 alkylene and the other symbols are the same meanings as defined hereinbefore.

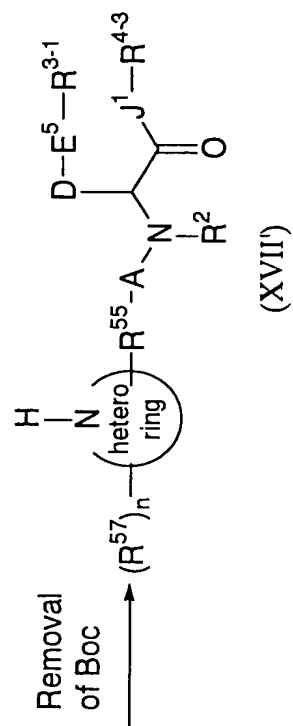
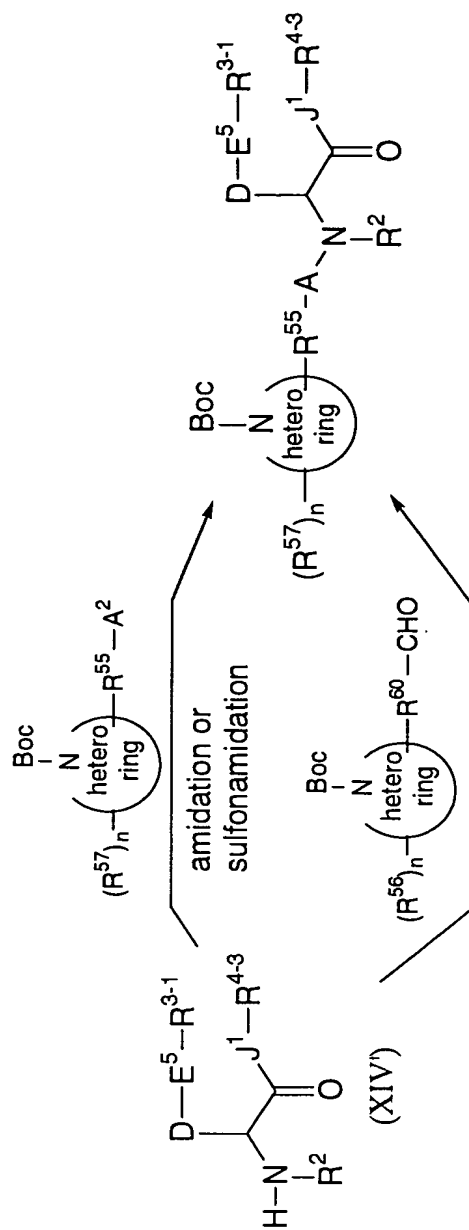
THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reaction Scheme 1



THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reaction Scheme 2



THIS PAGE BLANK (USPTO)

The reactions described in the above-mentioned Schemes may be carried out by known methods. In the above-mentioned Schemes, compounds used for starting materials are may be known per se or may be easily prepared by known methods.

In the present invention, the other starting materials and each reagent are known per se or may be prepared by known methods.

In each reaction in the present specification, products may be purified by a conventional manner. For example, it may be carried out by distillation at atmospheric or reduced pressure, high performance liquid chromatography, thin layer chromatography or column chromatography using silica gel or magnesium silicate, washing or recrystallization. Purification may be carried out after each reaction or after a series of reactions.

[Pharmacological activity]

It has been confirmed that the compounds of the present invention of the formula (I) possess an inhibitory action on N-type calcium channel according to the following experiment.

Determination of inhibitory activity on N-type calcium channel :

Cell line was differentiated according to the method described in FEBS Letters (1988) 235 178-182. The cell was loaded with fluorescent reagent, Fura-2 · AM (at the final concentration of 10 μ M), at 37°C for 30 minutes and suspended in Krebs-buffer containing HEPES (25 mM) to obtain the cell suspension. The obtained cell suspension was incubated in the presence or absence of the compounds of the present invention with nifedipine for 5 minutes. The cell was depolarized by adding potassium chloride solution (at the final concentration of 80 mM) thereto and then a fluorescence intensity at the emission wavelength of 500 nm excited by the UV of 340 nm and 380 nm alternately was measured using the intracellular calcium analyzer (Nippon Bunko Co., CAF-110). The inhibitory activity of the compound of the present invention (at the final concentration of 3 μ M) on calcium influx into the cell was calculated from the

THIS PAGE BLANK (USPTO)

difference in changing the fluorescence intensity at peak (ΔR) according to the following equation.

$$\text{Inhibitory effect (\%)} \text{ of the compound of the present invention (3 } \mu\text{M) on calcium flow} = \left(1 - \frac{\text{Mean of } \Delta R \text{ in case of a solution containing the compound of the present invention}}{\text{Mean of } \Delta R \text{ in case of a solution not containing the compound of the present invention}} \right) \times 100$$

The results were shown in Table 41.

Table 41

Example No.	Inhibitory effect on calcium flow (%)
11	81
11 (2)	89

From the results of an experiment using the patch-clamp technique described in Pflügers Archives (1981) 391 85-100, the compounds of the present invention at the concentration of 10 μM showed clearly an inhibitory action on flux of barium ion (calcium current) passed through an N-type calcium channel. The cells used in this experiment had been incubated according to the method described in FEBS Letters (1988) 235 178-182.

[Toxicity]

The toxicity of the compounds of the present invention is very low and therefore, it may be considered that the compounds of the present invention are safe for pharmaceutical use.

[Application for pharmaceuticals]

The compounds of the formula (I) possess an inhibitory action on N-type

THIS PAGE BLANK (USPTO)

calcium channel, so they are useful as agent for the prevention and/or treatment of cerebral infarct, transient ischemic attack, encephalomyelopathy after cardiac operation, spinal angiopathy, hypertension with stress, neurosis and epilepsy etc. or agent for the treatment of pain (for example, acute pain, chronic pain, pain after operation, cancer pain, neuralgia, pain caused by infection etc.) .

For the purpose above described, the compounds of the present invention of the formula (I), non-toxic salts and acid addition salts thereof and hydrates thereof may be normally administered systematically or locally, usually by oral or parenteral administration.

The doses to be administered are determined depending upon age, body weight, symptom, the desired therapeutic effect, the route of administration, and the duration of the treatment etc. In the human adult, the doses per person per dose are generally between 1 mg and 1000 mg, by oral administration, up to several times per day, and between 0.1 mg and 100 mg, by parenteral administration (preferred into vein) up to several times per day, or continuous administration between 1 and 24 hrs. per day into vein.

As mentioned above, the doses to be used depend upon various conditions. Therefore, there are cases in which doses lower than or greater than the ranges specified above may be used.

The compounds of the present invention may be administered as inner solid compositions or inner liquid compositions for oral administration, or as injections, liniments or suppositories etc. for parenteral administration.

Inner solid compositions for oral administration include compressed tablets, pills, capsules, dispersible powders and granules etc. Capsules contain hard capsules and soft capsules.

In such inner solid compositions, one or more of the active compound(s) is or are, admixed with at least one inert diluent (lactose, mannitol, glucose, microcrystalline cellulose, starch etc.), connecting agents (hydroxypropyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, magnesium metasilicate aluminate etc.), disintegrating agents (cellulose calcium glycolate etc.), lubricating agents (magnesium stearate etc.), stabilizing agents, assisting agents for dissolving (glutamic acid, asparaginic

THIS PAGE BLANK (USPTO)

acid etc.) etc. to prepare pharmaceuticals by known methods. The pharmaceuticals may, if desired, be coated with material such as sugar, gelatin, hydroxypropyl cellulose or hydroxypropyl cellulose phthalate etc., or be coated with two or more films. And further, coating may include containment within capsules of absorbable materials such as gelatin.

Inner liquid compositions for oral administration include pharmaceutically acceptable water-agents, suspensions, emulsions, syrups and elixirs etc. In such liquid compositions, one or more of the active compound(s) is or are comprised in inert diluent(s) commonly used in the art (purified water, ethanol or mixture thereof etc.). Besides inert diluents, such compositions may also comprise adjuvants such as wetting agents, suspending agents, emulsifying agents, sweetening agents, flavoring agents, perfuming agents, preserving agents and buffer agents etc.

Injections for parenteral administration include solutions, suspensions and emulsions and solid injections which are dissolved or suspended in solvent when it is used. One or more active compound(s) is or are dissolved, suspended or emulsified in a solvent when such compositions are used. Aqueous solutions or suspensions include distilled water for injection and physiological salt solution, plant oil, propylene glycol, polyethylene glycol and alcohol such as ethanol etc., and mixture thereof. Such compositions may comprise additional diluents such as stabilizing agent, assisting agents for dissolving (glutamic acid, asparaginic acid, POLYSOLBATE80 (registered trade mark) etc.), suspending agents, emulsifying agents, dispersing agents, buffer agents, preserving agents etc. They may be sterilized for example, by filtration through a bacteria-retaining filter, by incorporation of sterilizing agents in the compositions or by irradiation. They may also be manufactured in the form of sterile solid compositions and which can be dissolved in sterile water or some other sterile diluent for injection immediately before use.

Other compositions for parenteral administration include liquids for external use, ointments, endermic liniments, aerosols, spray compositions, suppositories and pessaries for vaginal administration etc. which comprise one or

THIS PAGE BLANK (USPTO)

more of the active compound(s) and may be prepared by known methods.

Spray compositions may comprise additional substances other than inert diluents: e.g. stabilizing agents such as sodium hydrogen sulfate, stabilizing agents to give isotonicity, isotonic buffer such as sodium chloride, sodium citrate, citric acid. For preparation of such spray compositions, for example, the method described in the United States Patent No. 2,868,691 or 3,095,355 may be used.

[Reference Examples and Examples]

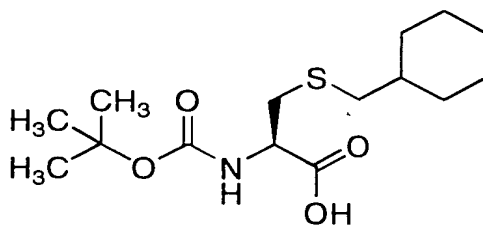
The following Reference Examples and Examples are intended to illustrate, but do not limit the present invention.

The solvents in parenthesis show the developing or eluting solvents and the ratios of the solvents used are by volume in chromatographic separations and TLC.

The solvents in parentheses in NMR show the solvents used for measurement.

Reference Example 1

(2R)-2-t-butoxycarbonylamino-3-cyclohexylmethylthiopropionic acid



To a solution of L-cystein (133 mg) in ethanol (10 ml), an aqueous solution of 2N-NaOH (1.1 ml) and (bromomethyl)cyclohexane (0.17 ml) were added. The mixture was stirred for 2.5 hours at room temperature. To the reaction mixture, an aqueous solution of 2N-NaOH (0.6 ml) and di-t-butyl dicarbonate (0.28 ml) were added. The mixture was stirred for 1 hour. After ethanol was distilled off, the mixture was acidified by addition of 1N-HCl and extracted with ethyl acetate. The extract was washed by saturated solution of sodium chloride, dried over anhydrous

THIS PAGE BLANK (USPTO)

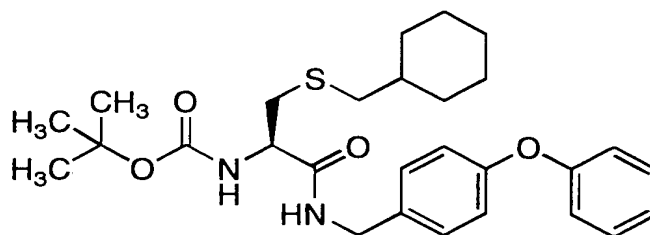
magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified with column chromatography on silica gel (chloroform : methanol = 19 : 1) to obtain the title compound (135 mg) having the following physical data.

TLC: R_f 0.21 (ethyl acetate : acetic acid : water = 9 : 1 : 1);

NMR(CDCl₃) : δ 4.42-4.28 (1H,m), 3.01 (1H,dd,J=14.2, 5.2Hz), 2.92 (1H, dd,J=14.2, 3.4Hz), 2.45 (2H,d,J=7.0Hz), 1.91-0.81 (20H,m).

Reference Example 2

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-2-t-butoxycarbonylamino-3-cyclohexylmethylthiopropamide



To a solution of a compound prepared in Reference Example 1 (4.64 g), 4-phenoxybenzylamine · hydrochloride (3.51 g) and triethylamine (2.1 ml) in methylene chloride (50 ml), 1-hydroxybenzotriazole (2.91 g) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide · hydrochloride (3.63 g) were added under cooling with ice successively. The mixture was stirred for 5 hours. The reaction mixture was washed by saturated solution of sodium hydrogen carbonate, 1N HCl, water and saturated solution of sodium chloride, successively, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified with column chromatography on silica gel (ethyl acetate : hexane = 1 : 4) to obtain the title compound (5.26 g) having the following physical data.

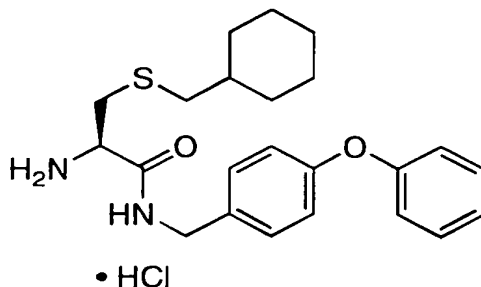
TLC: R_f 0.67 (ethyl acetate : hexane = 1 : 2);

NMR(CDCl₃) : δ 7.39-7.22 (m,4H), 7.15-7.06 (m,1H), 7.03-6.93 (m,4H), 6.70 (t,J=5.3Hz,1H), 5.35 (d,J=6.8Hz,1H), 4.44 (d,J=6.0Hz,2H), 4.30-4.20 (m,1H), 2.99 (dd,J=14.0, 5.6Hz,1H), 2.83 (dd,J=14.0, 7.0Hz,1H), 2.52-2.36 (m,2H), 1.88-0.79 (m,20H).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reference Example 3

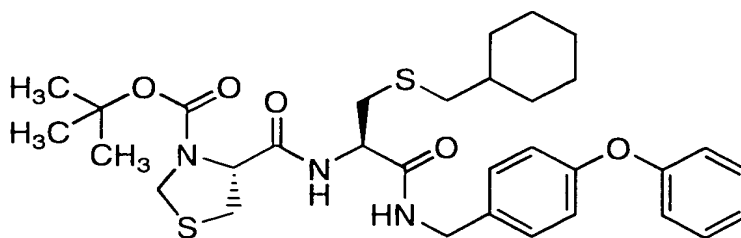
(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-2-amino-3-cyclohexylmethylthiopropamide
hydrochloride



To a solution of a compound prepared in Reference Example 2 (5.24 g) in dioxane (10 ml), a solution of 4N HCl-dioxane (50 ml) was added at room temperature. The mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction mixture was concentrated to obtain the crude title compound (4.36 g). The obtained crude compound was used in the next reaction without purification.

Reference Example 4

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-t-butoxycarbonylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



To a solution of a compound prepared in Reference Example 3 (814 mg), (4R)-3-t-butoxycarbonylthiazolidin-4-yl carboxylic acid (459 mg) and triethylamine (0.27 ml) in methylene chloride, 1-hydroxybenzotriazole and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide · hydrochloride (431 mg) were added under cooling with ice successively. The mixture was stirred for 4 hours. The reaction

THIS PAGE BLANK (USPTO)

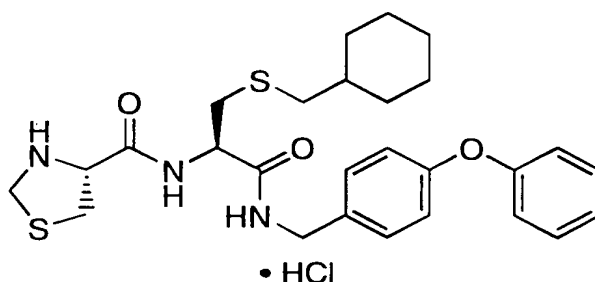
mixture was washed by saturated solution of sodium hydrogen carbonate, 1N HCl, water and saturated solution of sodium chloride, successively, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified with column chromatography on silica gel (ethyl acetate : chloroform = 1 : 9) to obtain the title compound (1.08 g) having the following physical data.

TLC: R_f 0.58 (ethyl acetate : hexane = 1 : 1);

NMR(CDCl₃) : δ 7.36-7.23 (5H,m), 7.15-7.07 (2H,m), 7.01-6.91 (4H,m), 4.65-4.32 (6H,m), 3.33-3.13 (3H,m), 2.79 (1H,dd,J=14.1, 6.3Hz), 2.45-2.30 (2H,m), 1.83-0.78 (20H,m).

Reference Example 5

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide • hydrochloride



To a compound prepared in Reference Example 4 (322 mg), a solution of 4N HCl-dioxane (3 ml) was added at room temperature. The mixture was stirred for 1 hour. The reaction mixture was concentrated to obtain the title compound (263 mg) having the following physical data.

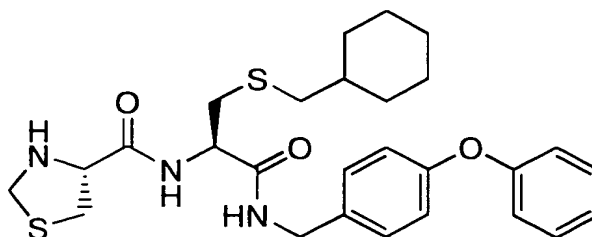
TLC: R_f 0.65 (ethyl acetate);

NMR(CD₃OD) : δ 8.71 (1H,t,J=5.7Hz), 7.36-7.28 (4H,m), 7.09 (1H,t,J=7.2Hz), 6.96-6.89 (4H,m), 4.59-4.51 (2H,m), 4.44-4.30 (4H,m), 3.55 (1H,dd,J=11.7,7.5Hz), 3.24 (1H,dd,J=11.7, 6.9Hz), 2.93 (1H,dd,J=13.5, 6.3Hz), 2.81 (1H,dd,J=13.5, 7.5Hz), 2.46 (1H,dd,J=12.6, 6.9Hz), 2.42 (1H,dd,J=12.6, 6.6Hz), 1.88-1.79 (2H,m), 1.74-1.61 (3H,m), 1.53-1.36 (1H,m), 1.31-1.08 (3H,m), 1.00-0.88 (2H,m).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reference Example 6

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



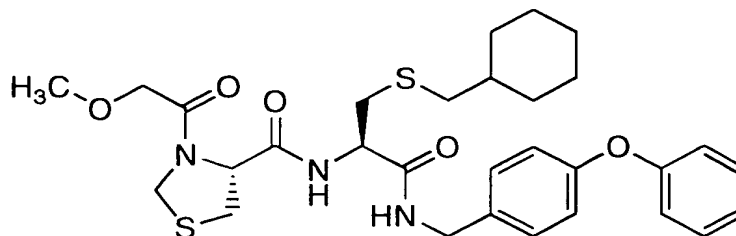
A solution of a compound prepared in Reference Example 5 (107 mg) in ethyl acetate (10 ml) was washed by saturated solution of sodium hydrogen carbonate (5 ml) and saturated solution of sodium chloride, successively, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated to obtain the title compound (96 mg) having the following physical data.

TLC: R_f 0.39 (ethyl acetate : hexane = 1 : 1);

NMR(CDCl₃) : δ 7.88 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 4H), 6.84-6.80 (m, 1H), 4.49-4.36 (m, 3H), 4.26 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 4.05 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.42 (dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 3.10 (dd, J=11.1, 7.5Hz, 1H), 2.93 (dd, J=13.8, 6.3Hz, 2H), 2.83 (dd, J=13.8, 7.2Hz, m), 2.45 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.86-1.58 (m, 5H), 1.51-1.36 (m, 1H), 1.29-1.05 (3H, m), 0.98-0.85 (m, 2H).

Example 1

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-methoxymethylcarbonylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



THIS PAGE BLANK (USPTO)

A compound prepared in Reference Example 6 (170 mg) and triethylamine (55 μ l) were dissolved into methylene chloride (4 ml). Thereto, methoxyacetyl chloride (37 μ l) was added. The mixture was stirred for 2.5 hours at room temperature. The reaction mixture was concentrated. The residue was purified with column chromatography on silica gel (chloroform : methanol = 50 : 1) to obtain the compound (172 mg) of the present invention having the following physical data.

TLC: Rf 0.44 (chloroform : methanol = 19 : 1);

NMR(DMSO- d_6) : δ 8.11 (br,1H), 7.89 (br,1H), 7.38-7.34 (m,2H), 7.29-7.27 (m,2H), 7.13-7.09 (m,1H), 6.99-6.93 (m,4H), 4.89 (dd,J=7.5, 4.0Hz,1H), 4.78 (d,J=9.5Hz,1H), 4.48-4.42 (m,2H), 4.29 (d,J=6.0Hz,2H), 4.12-4.01 (m,2H), 3.30 (s,3H), 3.34-3.27 (m,1H), 3.17-3.07 (m,1H), 2.89 (dd,J=13.5, 6.3Hz,1H), 2.76 (dd,J=13.5, 7.5Hz,1H), 2.46-2.39 (m,2H), 1.78-1.72 (m,2H), 1.68-1.56 (m,3H), 1.47-1.38 (m,1H), 1.26-1.08 (m,3H), 0.99-0.90 (m,2H).

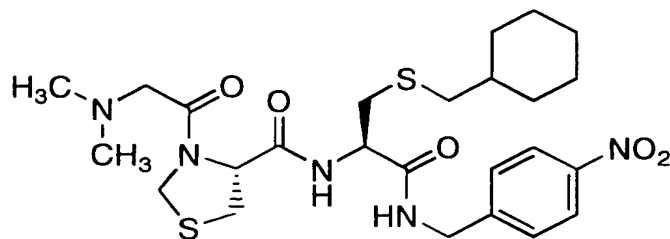
Example 1 (1)~Example 1 (14)

By the same procedure described in Example 1, using a compound prepared in Reference Example 6 and (2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide, (2R)-N-(4-nitrobenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide and (2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide prepared by the same procedures described in Reference Example 1 \rightarrow Reference Example 2 \rightarrow Reference Example 3 \rightarrow Reference Example 4 \rightarrow Reference Example 5 \rightarrow Reference Example 6, the following compounds of the present invention were obtained.

Example 1 (1)

(2R)-N-(4-nitrobenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(dimethylaminomethylcarbonyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

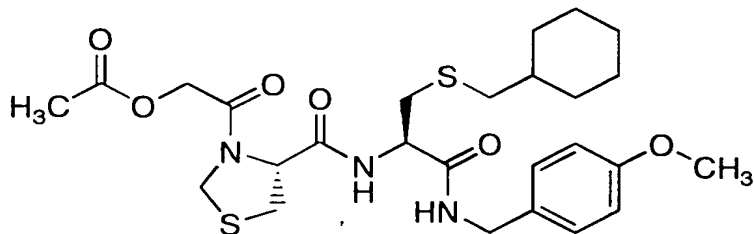


TLC: Rf 0.45 (methanol : chloroform = 5 : 95);

NMR(CDCl₃) : δ 8.17 (2H,d,J=8.5Hz), 7.49-7.44 (3H,m), 6.98 (1H,d,J=7.5Hz), 4.88 (1H,d,J=9.5Hz), 4.83 (1H,t,J=6.0Hz), 4.80 (1H,d,J=9.5Hz), 4.65-4.61 (1H,m), 4.58 (1H,dd,J=15.5, 6.0Hz), 4.49 (1H,dd,J=15.5, 5.5Hz), 3.30 (2H,d,J=6.0Hz), 3.23 (1H,dd,J=14.0, 5.0Hz), 3.20 (1H,d,J=6.0Hz), 3.12 (1H,d,J=14.5Hz), 2.82 (1H,dd, J=14.0, 5.5Hz), 2.38 (1H,dd,J=13.0, 7.0Hz), 2.30 (1H,dd,J=13.0, 6.5Hz), 2.28 (6H,s), 1.82-1.62 (5H,m), 1.46-1.34 (1H,m), 1.27-1.06 (3H,m), 0.98-0.80 (2H,m).

Example 1 (2)

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-acetyloxymethylcarbonylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



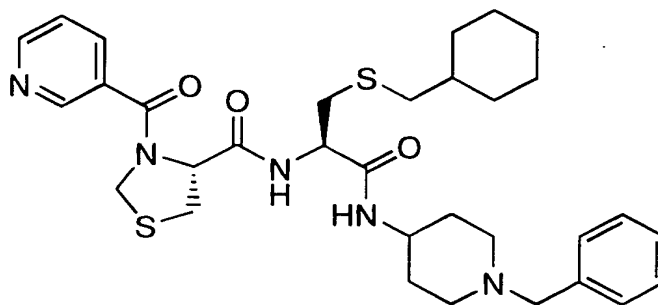
TLC: Rf 0.45 (hexane : ethyl acetate = 1 : 8);

NMR(CD₃OD) : δ 7.24-7.19 (m,2H), 6.87-6.83 (m,2H), 4.95-4.40 (m,6H), 4.36 (d,J=16.0Hz,1H), 4.26 (d,J=16.0Hz,1H), 3.76 (s,3H), 3.40-3.30 (m,1H), 3.19-3.10 (m,1H), 2.97 (dd,J=14.0, 6.2Hz,1H), 2.77 (dd,J=14.0, 8.4Hz,1H), 2.41 (d, J=7.0Hz,2H), 2.08 (s,3H), 1.90-1.55 (m,5H), 1.55-0.80 (m,6H).

Example 1 (3)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(pyridin-3-ylcarbonyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

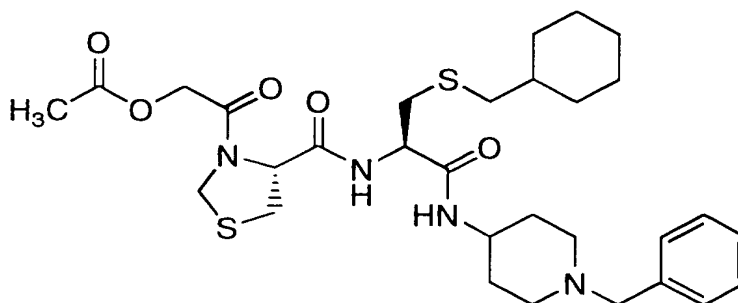


TLC: R_f 0.43 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 8.85-8.64 (m,2H), 8.15-7.95 (m,1H), 7.60-7.45 (m,1H), 7.33-7.18 (m,5H), 5.10-4.60 (m,3H), 4.52-4.35 (m,1H), 3.75-3.35 (m,2H), 3.51 (s,2H), 3.30-3.17 (m,1H), 3.00-2.70 (m,4H), 2.44 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.22-2.04 (m,2H), 1.90-0.81 (m,15H).

Example 1 (4)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-acetyloxymethylcarbonylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

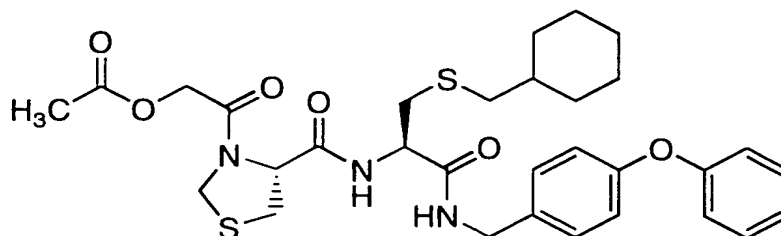


NMR(CD₃OD) : δ 7.37-7.23 (m,5H), 4.90-4.35 (m,6H), 3.79-3.60 (m,1H), 3.64 (s,2H), 3.45-3.31 (m,1H), 3.22-3.09 (m,1H), 3.04-2.84 (m,3H), 2.75 (dd, J=13.7, 8.7Hz, 1H), 2.44 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.37-2.20 (m,2H), 2.11 (s,3H), 1.96-0.82 (m,15H).

Example 1 (5)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-acetyloxymethylcarbonylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

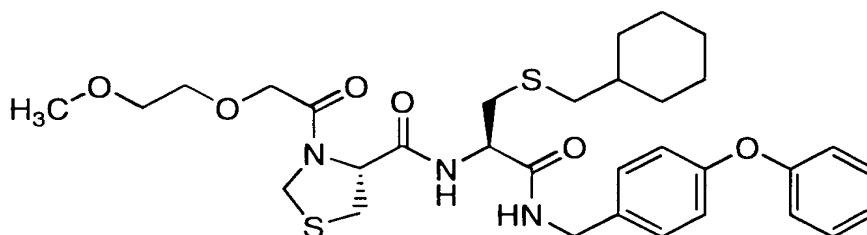


TLC: R_f 0.56 (chloroform : methanol = 19 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.37-7.27 (m,4H), 7.13-7.02 (m,1H), 7.00-6.87 (m,4H), 4.90-4.44 (m,6H), 4.41 (d,J=15.6Hz,1H), 4.12 (d,J=15.6Hz,1H), 4.42-3.30 (m,1H), 3.20-3.10 (m,1H), 2.98 (dd,J=13.8, 6.2Hz,1H), 2.79 (dd,J=13.8, 8.2Hz,1H), 2.43 (d,J=7.0Hz,2H), 2.08 (s,3H), 1.90-0.80 (m,11H).

Example 1 (6)

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(2-methoxyethoxymethylcarbonyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



TLC: R_f 0.48 (chloroform : methanol = 19 : 1);

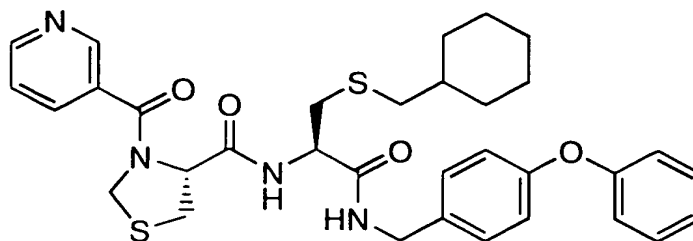
NMR(CD₃OD) : δ 7.38-7.25 (m,4H), 7.13-7.04 (m,1H), 6.98-6.88 (m,4H), 4.87-4.10 (m,8H), 3.70-3.58 (m,2H), 3.58-3.48 (m,2H), 3.40-3.30 (m,1H), 3.33 (s,3H), 3.16-2.92 (m,2H), 2.80 (dd,J=13.6, 8.0Hz,1H), 2.42 (d,J=7.0Hz,2H), 1.90-0.80 (m,11H).

Example 1 (7)

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(pyridin-3-

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ylcarbonyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

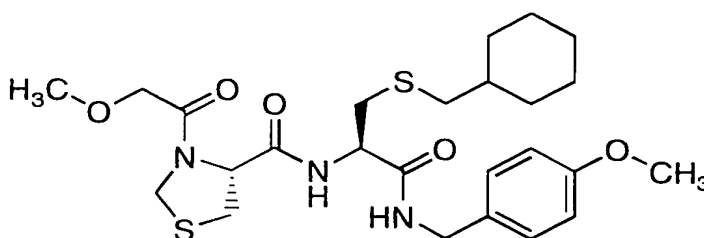


TLC: R_f 0.52 (chloroform : methanol = 19 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 8.84-8.70 (m,1H), 8.69-8.63 (m,1H), 8.11-7.95 (m,1H), 7.58-7.44 (m,1H), 7.38-7.25 (m,4H), 7.13-7.05 (m,1H), 6.97-6.86 (m,4H), 5.10-4.41 (m,4H), 4.37 (s,2H), 3.51-3.40 (m,1H), 3.26-3.17 (m,1H), 3.10-2.70 (m,2H), 2.42 (d,J=7.0Hz,2H), 1.90-0.80 (m,11H).

Example 1 (8)

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(2-methoxyacetyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



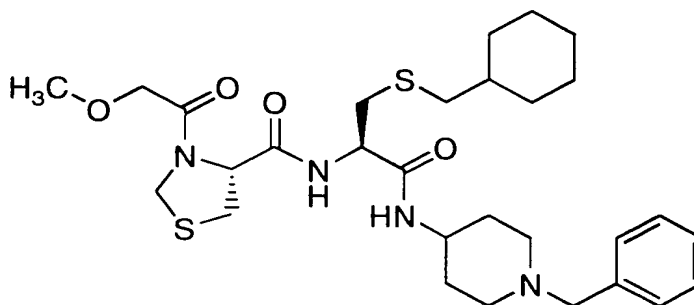
TLC: R_f 0.43 (chloroform : methanol = 14 : 1);

NMR(DMSO-d₆) : δ 8.05 (brs,1H), 7.88 (brs,1H), 7.20-7.17 (m,2H), 6.87-6.84 (m,2H), 4.89 (dd,J=7.5, 4.0Hz,1H), 4.79 (d,J=9.5Hz,1H), 4.46-4.41 (m,2H), 4.23 (d,J=6.0Hz,2H), 4.11 (d,J=15.0Hz,1H), 4.06-4.01 (m,1H), 3.74 (s,3H), 3.33-3.28 (m,1H), 3.31 (s,3H), 3.15-3.11 (m,1H), 2.88 (dd,J=13.5, 5.8Hz,1H), 2.75 (dd, J=13.5, 7.8Hz,1H), 2.42 (d,J=6.0Hz,2H), 1.79-1.70 (m,2H), 1.70-1.56 (m,3H), 1.47-1.37 (m,1H), 1.27-1.10 (m,3H), 1.00-0.89 (m,2H).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Example 1 (9)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(2-methoxyacetyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

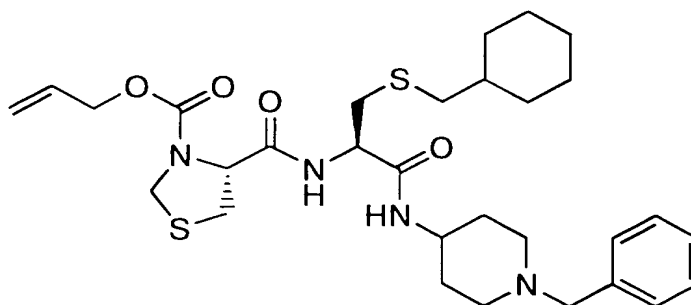


TLC: R_f 0.36 (chloroform : methanol = 14 : 1);

NMR(DMSO-d₆) : δ 7.80 (brs, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 1H), 4.87 (dd, J=7.3, 4.3Hz, 1H), 4.79 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.46 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.12 (d, J=14.0Hz, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.31 (dd, J=11.8, 7.3Hz, 1H), 3.13 (dd, J=11.8, 4.3Hz, 1H), 2.85 (dd, J=13.0, 6.3Hz, 1H), 2.72 (dd, J=13.0, 8.0Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.43 (d, J=6.5Hz, 2H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.80-1.56 (m, 7H), 1.52-1.38 (m, 3H), 1.27-1.09 (m, 3H), 1.00-0.90 (m, 2H).

Example 1 (10)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-allyloxycarbonylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



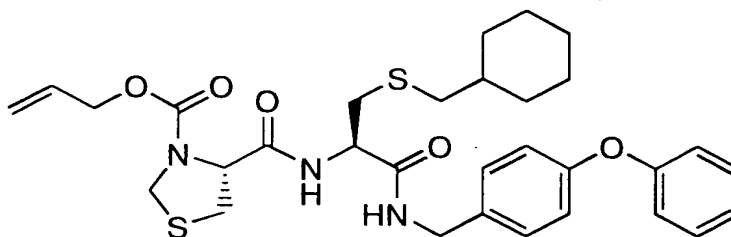
TLC: R_f 0.48 (chloroform : methanol = 9 : 1);

THIS PAGE BLANK (USPTO)

NMR(CD₃OD) : δ 7.33-7.22 (m,5H), 6.05-5.85 (br,1H), 5.38-5.14 (br,2H), 4.72-4.49 (m,5H), 4.45 (dd, J=7.8, 6.3Hz, 1H), 3.70-3.60 (m,1H), 3.52 (s,2H), 3.39 (dd, J=11.7, 7.2Hz, 1H), 3.16 (dd, J=11.7, 4.8Hz, 1H), 2.99-2.69 (br,4H), 2.44 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.17-2.09 (m,2H), 1.85-1.36 (m,10H), 1.33-1.09 (m,3H), 1.01-0.87 (m,2H).

Example 1 (11)

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-allyloxycarbonylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

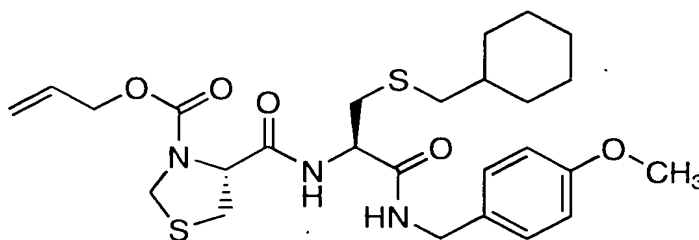


TLC: R_f 0.26 (hexane : ethyl acetate = 2 : 1);

NMR(CDCl₃) : δ 7.37-6.93 (m,11H), 5.93-5.80 (m,1H), 5.32-5.21 (m,2H), 4.74-4.28 (m,8H), 3.32 (dd, J=12.0, 3.9Hz, 1H), 3.29 (dd, J=12.0, 6.6Hz, 1H), 3.22-3.04 (br,1H), 2.81 (dd, J=14.1, 6.6Hz, 1H), 2.47-2.34 (m,2H), 1.80-1.52 (m,5H), 1.48-1.04 (m,4H), 0.96-0.80 (m,2H).

Example 1 (12)

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-allyloxycarbonylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



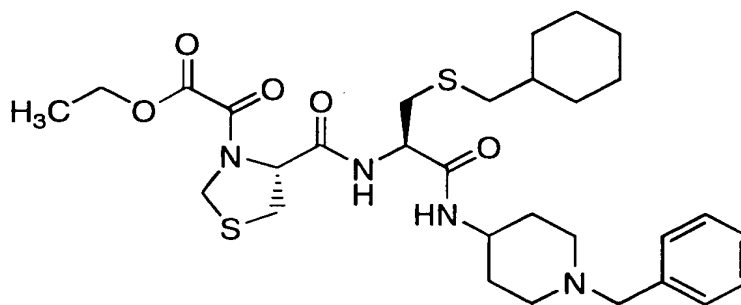
THIS PAGE BLANK (USPTO)

TLC: Rf 0.39 (hexane : ethyl acetate = 1 : 1);

NMR(CDCl₃) : δ 7.20 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.08 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.92-5.79 (m, 1H), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.73-4.22 (m, 8H), 3.78 (s, 3H), 3.32 (dd, J=12.3, 4.2Hz, 1H), 3.28 (dd, J=12.3, 6.6Hz, 1H), 3.23-3.05 (br, 1H), 2.80 (dd, J=13.8, 6.6Hz, 1H), 2.46-2.32 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 5H), 1.48-1.04 (m, 4H), 0.95-0.81 (m, 2H).

Example 1 (13)

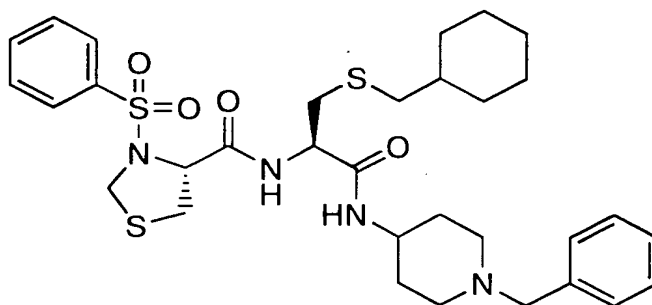
(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-((4R)-3-(2-ethoxy-1,2-dioxoethyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



TLC: Rf 0.23 (methylene chloride : methanol = 19 : 1).

Example 1 (14)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-((4R)-3-phenylsulfonylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



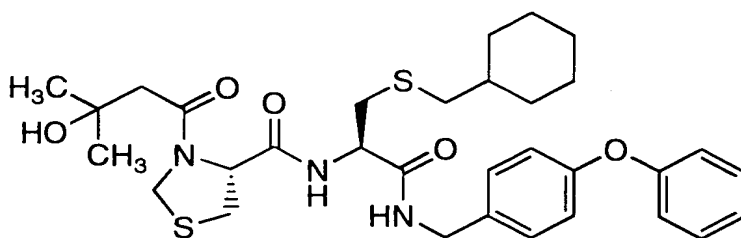
TLC: Rf 0.36 (methylene chloride : methanol = 19 : 1);

THIS PAGE BLANK (USPTO)

NMR(CD₃OD) : δ 7.97-7.92 (m,2H), 7.78-7.57 (m,3H), 7.32-7.21 (m,5H), 4.75 (d,J=10.5Hz,1H), 4.61 (d,J=10.5Hz,1H), 4.52-4.46 (m,2H), 3.74-3.64 (m,1H), 3.51 (s,2H), 3.18 (dd,J=12.0, 5.4Hz,1H), 3.03-2.77 (m,5H), 2.49-2.38 (m,2H), 2.18-2.09 (m,2H), 1.94-1.37 (m,10H), 1.33-1.08 (m,3H), 1.00-0.87 (m,2H).

Example 2

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(3-hydroxy-3-methylbutyryl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



To a solution of 3-hydroxy-3-methylbutanoic acid (106 mg) in methylene chloride (5 ml), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (124 mg), a compound prepared in Reference Example 6 (231 mg) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide · hydrochloride (178 mg) were added under cooling with ice successively. The mixture was stirred overnight at room temperature. To the reaction mixture, saturated solution of sodium hydrogen carbonate (10 ml) was added. The mixture was extracted with methylene chloride (10 ml). The extract was washed by saturated solution of sodium chloride (15 ml), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified with column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 1 : 2) to obtain the compound (174 mg) of the present invention having the following physical data.

TLC: R_f 0.22 (hexane : ethyl acetate = 1 : 2);

NMR(DMSO-d₆, 100 °C) : δ 8.16-8.05 (br,1H), 7.92-7.76 (br,1H), 7.38-7.34 (m,2H), 7.28 (d,J=9.0Hz,2H), 7.11 (t,J=7.5Hz,1H), 6.99-6.92 (m,4H), 4.97-4.90 (br,1H), 4.85 (d,J=8.5Hz,1H), 4.61-4.41 (br,2H), 4.29 (d,J=6.0Hz,2H), 3.34-3.26 (br,1H), 3.18-3.12 (m,1H), 2.89 (dd,J=13.0, 5.5Hz,1H), 2.75 (dd,J=13.0, 7.0Hz,1H), 2.57-2.40 (m,4H), 1.77-1.74 (m,2H), 1.68-1.57 (m,3H), 1.47-1.38 (m,1H), 1.26-1.09

THIS PAGE BLANK (USPTO)

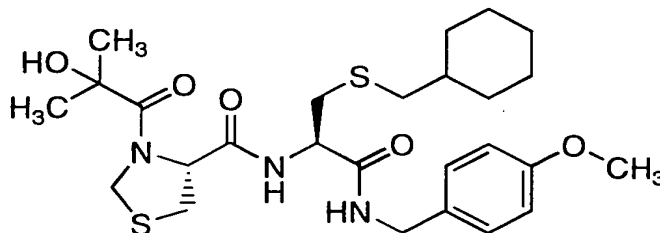
(m,9H), 0.98-0.91 (m,2H).

Example 2 (1)~Example 2 (7)

By the same procedure described in Example 2, using a compound prepared in Reference Example 6 and (2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide and (2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide prepared by the same procedures described in Reference Example 1 → Reference Example 2 → Reference Example 3 → Reference Example 4 → Reference Example 5 → Reference Example 6, the following compounds of the present invention were obtained.

Example 2 (1)

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(2-hydroxy-2-methylpropionyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



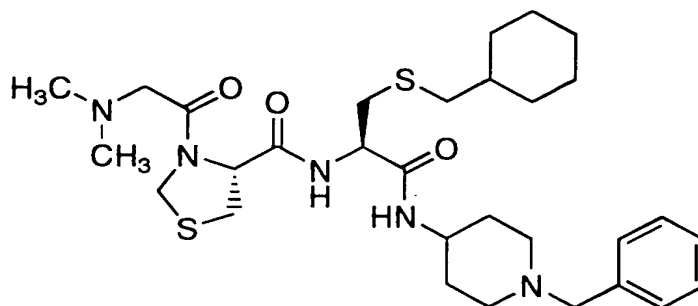
TLC: R_f 0.45 (chloroform : methanol = 14 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.23-7.20 (2H,m), 6.87-6.83 (2H,m), 5.42-5.18 (1H,m), 4.93-4.62 (2H,m), 4.49-4.45 (1H,m), 4.40-4.23 (2H,m), 3.76 (3H,s), 3.38-2.80 (4H,m), 2.39 (2H,d,J=6.9Hz), 1.84-1.59 (5H,m), 1.50-1.07 (4H,m), 1.39 (3H,s), 1.37 (3H,s), 0.98-0.83 (2H,m).

Example 2 (2)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-dimethylaminomethylcarbonylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

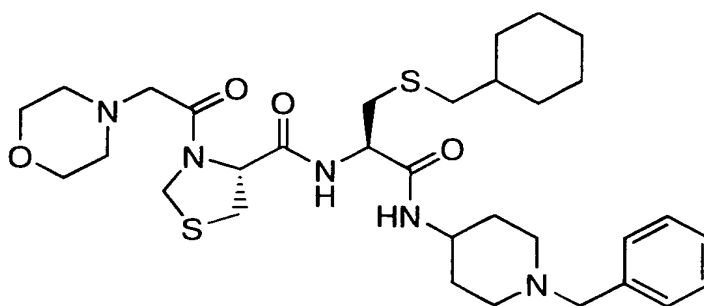


TLC: R_f 0.38 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.35-7.20 (m,5H), 5.16-4.63 (m,4H), 4.54-4.35 (m,2H), 3.73-3.55 (m,1H), 3.52 (s,2H), 3.45-3.05 (m,2H), 2.96-2.70 (m,4H), 2.47-2.40 (m,2H), 2.32 and 2.27 (s,6H), 2.23-2.05 (m,2H), 1.90-0.80 (m,15H).

Example 2 (3)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(piperidin-4-ylmethylcarbonyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



TLC: R_f 0.52 (chloroform : methanol = 9 : 1);

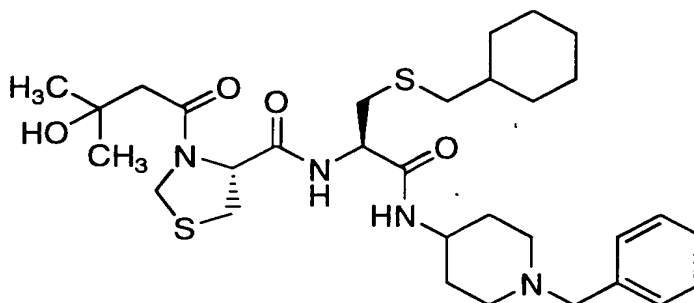
NMR(DMSO-*d*₆) : δ 7.60 (br,1H), 7.36-7.20 (m,6H), 5.03-4.96 (m,1H), 4.92 (d,J=9.5Hz,1H), 4.56-4.50 (m,1H), 4.40-4.35 (m,1H), 3.63-3.54 (m,5H), 3.49 (s,2H), 3.32-3.25 (m,2H), 3.18-3.14 (m,2H), 2.86 (dd,J=13.5, 6.0Hz,1H), 2.80-2.72 (m,3H), 2.56-2.44 (m,4H), 2.44 (d,J=7.0Hz,2H), 2.16-2.09 (m,2H), 1.80-1.56 (m,7H), 1.56-1.37 (m,3H), 1.28-1.10 (m,3H), 1.04-0.93 (m,2H).

Example 2 (4)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(3-hydroxy-3-

THIS PAGE BLANK (USPTO)

methylbutyryl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

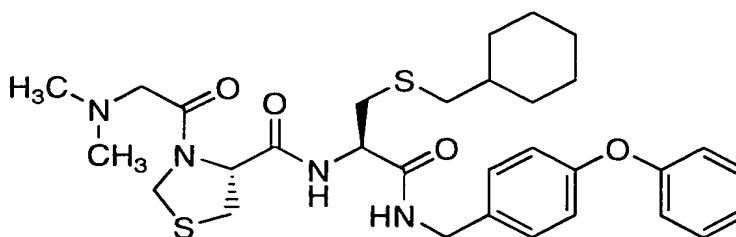


TLC: R_f 0.63 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR(DMSO-*d*₆) : δ 7.63 (br, 1H), 7.34-7.20 (m, 6H), 4.94 (dd, *J*=7.2, 4.0Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.40-4.33 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.31 (dd, *J*=12.0, 7.2Hz, 1H), 3.17 (dd, *J*=12.0, 4.0Hz, 1H), 2.86 (dd, *J*=13.0, 6.0Hz, 1H), 2.78-2.72 (m, 3H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.45 (d, *J*=6.5Hz, 2H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.80-1.56 (m, 7H), 1.56-1.40 (m, 3H), 1.30-1.10 (m, 3H), 1.25 (s, 6H), 1.03-0.94 (m, 2H).

Example 2 (5)

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(2-dimethylaminoacetyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



TLC: R_f 0.44 (chloroform : methanol = 9 : 1);

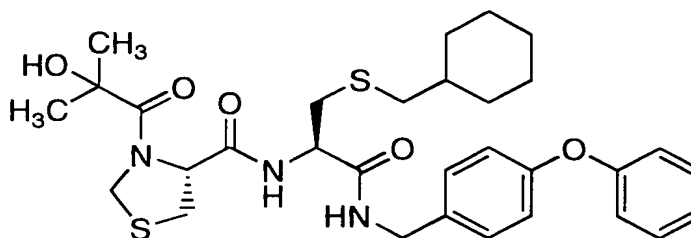
NMR(DMSO-*d*₆) : δ 8.63-8.45 and 8.16-8.14 (m, 2H), 7.39-7.25 (m, 4H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 4H), 5.17-5.14 and 4.91-4.74 (m, 2H), 4.56-4.21 (m, 4H), 3.38-3.14 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 2H), 2.16-2.14 (m, 6H), 1.74-1.54 (m, 5H), 1.43-1.29 (m, 1H), 1.21-0.99 (m, 3H),

THIS PAGE BLANK (USPTO)

0.92-0.79 (m,2H).

Example 2 (6)

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(2-hydroxy-2-methylpropionyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

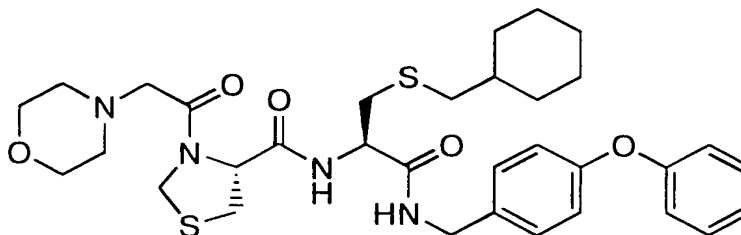


TLC: R_f 0.28 (hexane : ethyl acetate = 1 : 2);

NMR(DMSO-d₆,100 °C) : δ 7.38-7.33 (m,2H), 7.28 (d,J=8.5Hz,2H), 7.11 (t,J=7.5Hz,1H), 6.98-6.91 (m,4H), 5.28 (d,J=10.0Hz,1H), 5.21-5.12 (br,1H), 4.54 (d,J=10.0Hz,1H), 4.43 (t,J=6.5Hz,1H), 4.28 (s,2H), 3.22 (dd,J=11.5, 7.0Hz,1H), 3.12 (dd,J=11.5, 4.5Hz,1H), 2.88 (dd,J=13.5, 6.0Hz,1H), 2.80 (dd,J=13.5, 7.0Hz,1H), 2.44-2.40 (m,2H), 1.77-1.72 (m,2H), 1.68-1.56 (m,3H), 1.47-1.33 (m,7H), 0.98-0.89 (m,2H).

Example 2 (7)

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(morpholin-4-ylmethylcarbonyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



TLC: R_f 0.46 (chloroform : methanol = 9 : 1);

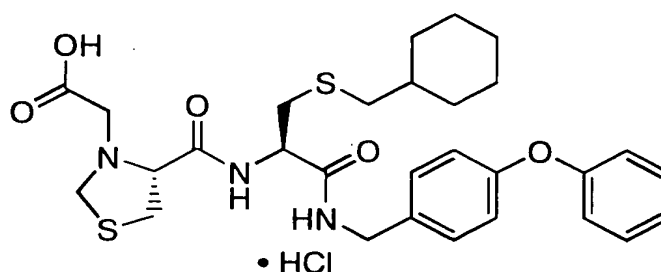
NMR(DMSO-d₆,100 °C) : δ 8.18-8.10 (br,1H), 7.90-7.77 (br,1H), 7.38-7.34 (m,2H), 7.29 (d,J=8.5Hz,2H), 7.11 (t,J=7.5Hz,1H), 6.99-6.92 (m,4H), 5.12-4.90

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(br,2H), 4.57-4.43 (br,2H), 4.29 (d,J=6.0Hz,2H), 3.56 (t,J=5.0Hz,4H), 3.31-3.22 (m,2H), 3.15-3.10 (m,2H), 2.88 (dd,J=13.5, 6.0Hz,1H), 2.76 (dd,J=13.5, 7.5Hz,1H), 2.47-2.41 (m,6H), 1.77-1.74 (m,2H), 1.68-1.57 (m,3H), 1.47-1.38 (m,1H), 1.25-1.09 (m,3H), 0.98-0.91 (m,2H).

Example 3

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-carboxymethylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide • hydrochloride



A compound prepared in Reference Example 6 (300 mg) and 40% glyoxalic acid (1.0 ml) were dissolved into a mixture solution of methylene chloride (4 ml) and ethanol (10 ml). Thereto, sodium cyanoboro hydride (124 mg) was added. The mixture was adjusted to pH5.5 by addition of an aqueous solution of 1N-NaOH and then stirred for 3 hours at room temperature. The reaction mixture was concentrated. The residue was purified with column chromatography on silica gel (chloroform : methanol = 20 : 1). The purified product was dissolved into ethyl acetate (5 ml). Thereto, a solution of 4N HCl-ethyl acetate (0.25 ml) was added. After stirring the mixture, a solvent was distilled off to obtain the compound (260 mg) of the present invention having the following physical data.

NMR(CD₃OD) : δ 7.38-7.26 (m,4H), 7.13-7.04 (m,1H), 6.97-6.88 (m,4H), 4.64 (d,J=10.6Hz,1H), 4.55 (dd,J=8.2, 6.0Hz,1H), 4.48 (dd,J=7.7, 5.4Hz,1H), 4.38-4.32 (m,3H), 4.12 (d,J=17.2Hz,1H), 4.00 (d,J=17.2Hz,1H), 3.50 (dd,J=11.7,7.7Hz,1H), 3.34 (dd,J=11.7, 5.4Hz 1H), 2.96 (dd,J=13.6, 6.0Hz,1H), 2.82 (dd,J=13.6, 8.2Hz,1H), 2.44 (d,J=6.8Hz,2H), 1.90-0.80 (m,11H).

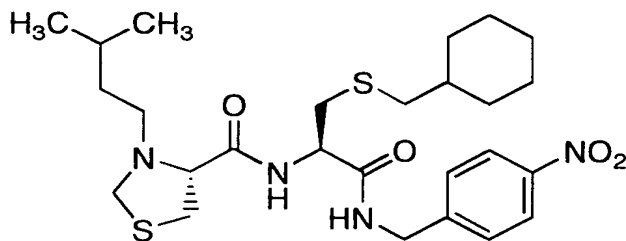
THIS PAGE BLANK (USPTO)

Example 3 (1)~Example 3 (13)

By the same procedure described in Example 3, using a compound prepared in Reference Example 6 and (2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide and (2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide prepared by the same procedures described in Reference Example 1 → Reference Example 2 → Reference Example 3 → Reference Example 4 → Reference Example 5 → Reference Example 6 (provided that the procedure to obtain hydrochloride was not carried out), the following compounds of the present invention were obtained.

Example 3 (1)

(2R)-N-(4-nitrobenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(3-methylbutyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



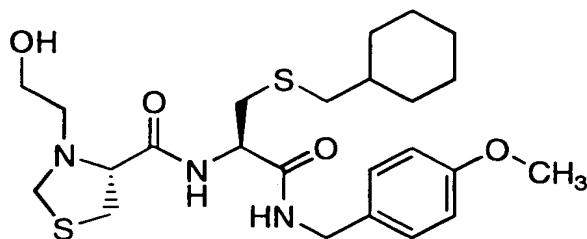
TLC: R_f 0.66 (ethyl acetate : hexane = 1 : 1);

NMR(CDCl₃) : δ 8.22-8.16 (2H,m), 7.96 (1H,d,J=7.4Hz), 7.48-7.42 (2H,m), 7.13 (1H,t,J=6.6Hz), 4.60 (1H,dd,J=15.8, 5.8Hz), 4.51 (1H,dd,J=15.8, 6.4Hz), 4.50-4.39 (1H,m), 4.11 (1H,d,J=10.4Hz) 3.99 (1H,dd,J=10.4, 0.6Hz), 3.90 (1H,dd,J=7.4, 2.4Hz), 3.51 (1H,dd,J=11.0, 2.4Hz), 3.07 (1H,dd,J=11.0, 7.4Hz), 2.96 (1H,dd,J=13.6, 6.6Hz), 2.84 (1H,dd,J=13.6, 7.0Hz), 2.70-2.41 (4H,m), 1.88-0.80 (20H,m).

Example 3 (2)

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(2-hydroxyethyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

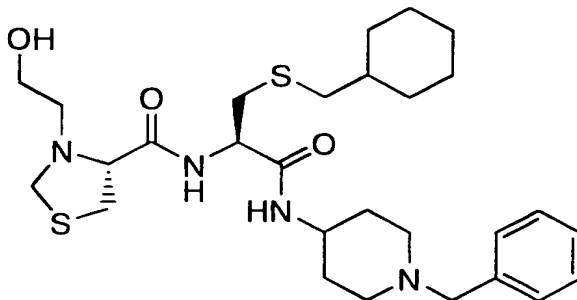


TLC: Rf 0.61 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.22-7.19 (2H,m), 6.87-6.84 (2H,m), 4.49 (1H, dd,J=8.6, 5.1Hz), 4.37-4.24 (3H,m), 4.11-4.06 (2H,m), 3.77-3.62 (2H,m), 3.76 (3H,s), 3.42 (1H,dd,J=10.8, 2.6Hz), 3.07 (1H,dd,J=10.8, 7.5Hz), 2.96 (1H, dd,J=14.1, 5.1Hz), 2.80 (1H,dd,J=14.1, 8.6Hz), 2.80-2.61 (2H,m), 2.44-2.33 (2H,m), 1.80-1.60 (5H,m), 1.50-1.07 (4H,m), 0.99-0.83 (2H,m).

Example 3 (3)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(2-hydroxyethyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



TLC: Rf 0.48 (chloroform : methanol = 9 : 1);

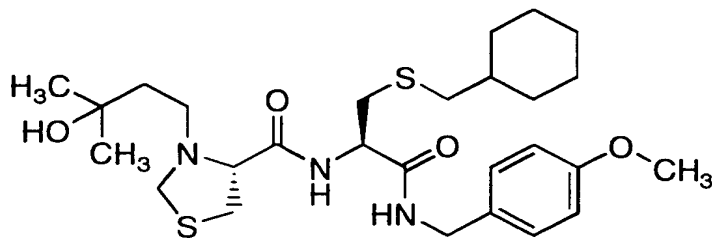
NMR(CD₃OD) : δ 7.34-7.20 (m,5H), 4.44 (dd,J=8.4, 5.4Hz,1H), 4.24 (d,J=10.2Hz,1H), 4.09-4.04 (m,2H), 3.80-3.57 (m,3H), 3.52 (s,2H), 3.39 (dd, J=10.8, 2.3Hz,1H), 3.09 (dd,J=10.8, 7.4Hz,1H), 2.96-2.60 (m,6H), 2.42 (d,J=7.0Hz,2H), 2.20-2.04 (m,2H), 1.90-0.82 (m,15H).

Example 3 (4)

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(3-hydroxy-3-

THIS PAGE BLANK (USPTO)

methylbutyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

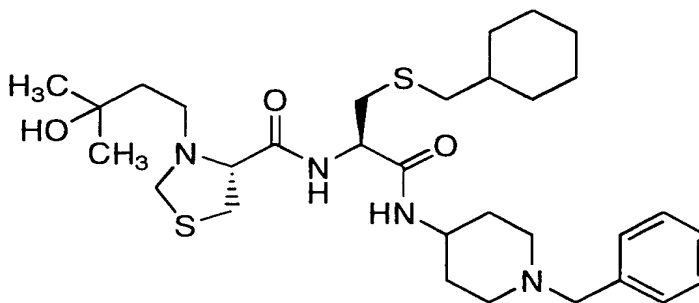


TLC: R_f 0.40 (chloroform : methanol = 19 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.24-7.19 (m,2H), 6.88-6.83 (m,2H), 4.47 (dd,J=7.5, 5.7Hz,1H), 4.39-4.23 (m,2H), 4.20 (d,J=10.2Hz,1H), 4.12-4.02 (m,2H), 3.76 (s,3H), 3.42 (dd,J=10.6, 2.6Hz,1H), 3.07 (dd,J=10.6, 7.6Hz,1H), 3.00-2.60 (m,4H), 2.38 (d,J=7.0Hz,2H), 1.87-0.80 (m,13H), 1.21 (s,6H).

Example 3 (5)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(3-hydroxy-3-methylbutyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



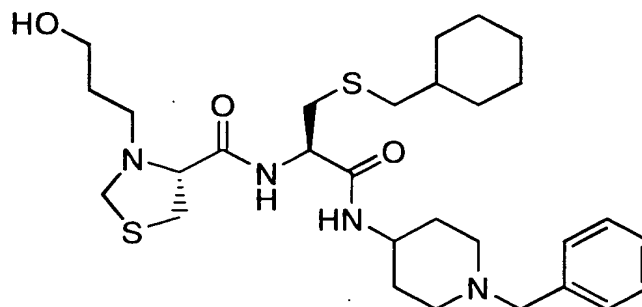
TLC: R_f 0.69 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.34-7.20 (m,5H), 4.42 (dd,J=7.4, 5.6Hz,1H), 4.19 (d,J=10.2Hz,1H), 4.07-4.02 (m,2H), 3.74-3.56 (m,1H), 3.53 (s,2H), 3.41 (dd,J=10.6, 2.6Hz,1H), 3.07 (dd,J=10.6, 7.4Hz,1H), 2.95-2.60 (m,6H), 2.41 (d,J=7.0Hz,2H), 2.22-2.05 (m,2H), 1.91-0.82 (m,17H), 1.21 (s,6H).

Example 3 (6)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(3-hydroxypropyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

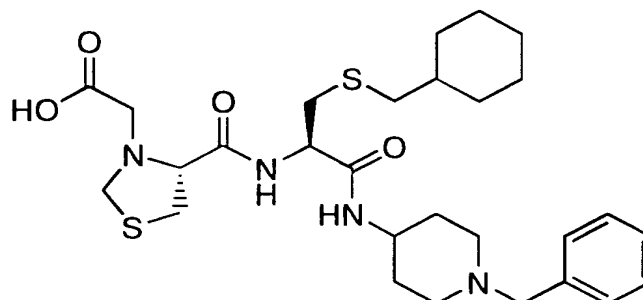


TLC: R_f 0.46 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.35-7.20 (m, 5H), 4.42 (dd, J=7.4, 5.8 Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.76-3.56 (m, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.40 (dd, J=10.6, 2.5 Hz, 1H), 3.07 (dd, J=10.6, 7.4 Hz, 1H), 2.96-2.58 (m, 6H), 2.41 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.21-2.05 (m, 2H), 1.90-0.82 (m, 17H).

Example 3 (7)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-carboxymethylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



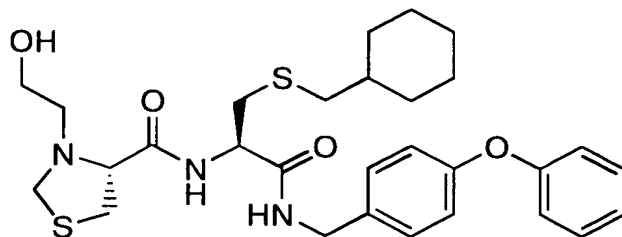
TLC: R_f 0.22 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.55-7.43 (m, 5H), 4.47 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.24 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.04 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.56-3.22 (m, 6H), 3.14-2.86 (m, 4H), 2.42 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.10-0.80 (m, 15H).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Example 3 (8)

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(2-hydroxyethyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

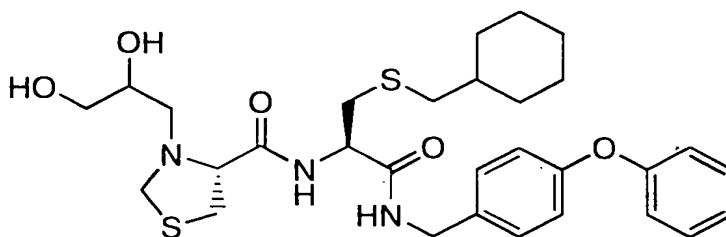


TLC: R_f 0.41 (chloroform : methanol = 19 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.33-7.09 (m,4H), 7.13-7.04 (m,1H), 6.97-6.89 (m,4H), 4.50 (dd,J=8.4, 5.3Hz,1H), 4.36 (s,2H), 4.26 (d,J=10.0Hz,1H), 4.13-4.05 (m,2H), 3.80-3.60 (m,2H), 3.43 (dd,J=10.7, 2.8Hz,1H), 3.08 (dd,J=10.7, 7.5Hz,1H), 2.99 (dd,J=14.0, 5.3Hz,1H), 2.81 (dd,J=14.0, 8.4Hz,1H), 2.82-2.58 (m,2H), 2.40 (d,J=7.0Hz,2H), 1.88-0.80 (m,11H).

Example 3 (9)

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(2,3-dihydroxypropyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



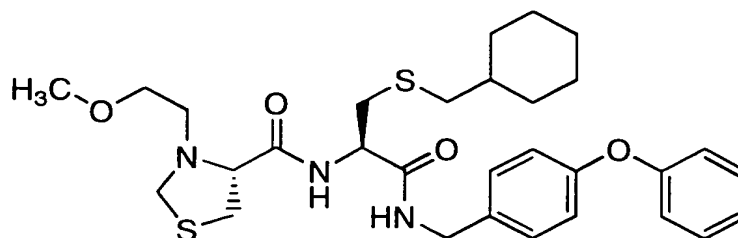
TLC: R_f 0.27 (chloroform : methanol = 19 : 1);

NMR(CDCl₃) : δ 8.27 (brt,J=9.3Hz,1H), 7.38-6.94 (m,10H), 4.58-4.39 (m,3H), 4.22-4.14 (m,1H), 4.00-3.12 (m,7H), 3.00-2.55 (m,4H), 2.44 (d,J=7.0Hz,2H), 1.87-0.80 (m,11H).

Example 3 (10)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(2-methoxyethyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

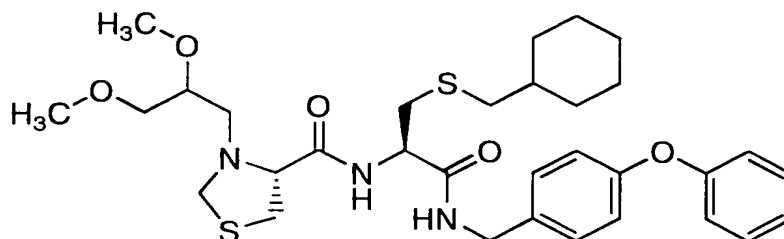


TLC: R_f 0.46 (chloroform : methanol = 19 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.38-7.26 (m,4H), 7.14-7.05 (m,1H), 6.97-6.90 (m,4H), 4.49 (dd, J=7.6, 5.7Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.20 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.08 (dd, J=11.0, 7.6Hz, 1H), 2.96 (dd, J=13.7, 5.7Hz, 1H), 2.90-2.73 (m, 3H), 2.41 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.90-0.80 (m, 11H).

Example 3 (11)

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(2,3-dimethoxypropyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



TLC: R_f 0.63 (chloroform : methanol = 19 : 1);

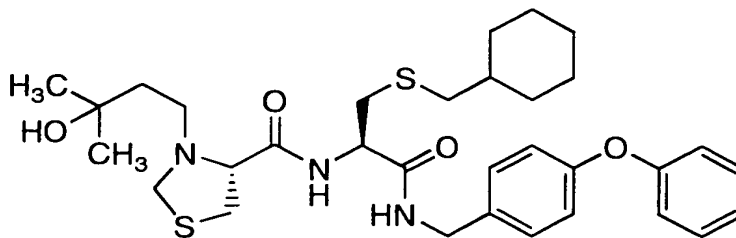
NMR(CD₃OD) : δ 7.38-7.25 (m,4H), 7.13-7.05 (m,1H), 6.98-6.88 (m,4H), 4.55-4.46 (m,1H), 4.37 (s, 2H), 4.21-4.04 (m, 3H), 3.62-3.46 (m, 3H), 3.42 and 3.41 (s, 3H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.35 and 3.34 (s, 3H), 3.16-2.60 (m, 5H), 2.40 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.87-0.80 (m, 11H).

Example 3 (12)

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(3-hydroxy-3-

THIS PAGE BLANK (USPTO)

methylbutyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

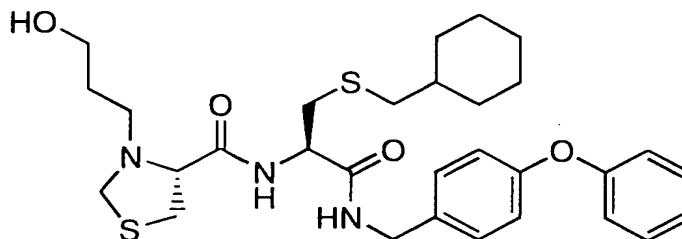


TLC: R_f 0.51 (chloroform : methanol = 19 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.37-7.27 (m,4H), 7.14-7.05 (m,1H), 6.97-6.90 (m,4H), 4.48 (dd,J=7.5, 5.7Hz,1H), 4.40 (d,J=14.9Hz,1H), 4.33 (d,J=14.9Hz,1H), 4.19 (d, J=9.9Hz,1H), 4.10-4.03 (m,2H), 3.42 (dd,J=10.8, 2.6Hz,1H), 3.07 (dd,J=10.8, 7.8Hz,1H), 2.97 (dd,J=13.8, 5.7Hz,1H), 2.83 (dd,J=13.8, 7.5Hz,1H), 2.78-2.61 (m,2H), 2.39 (d,J=6.9Hz,2H), 1.21 (s,3H), 1.20 (s,3H), 1.86-0.84 (m,13H).

Example 3 (13)

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(3-hydroxypropyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



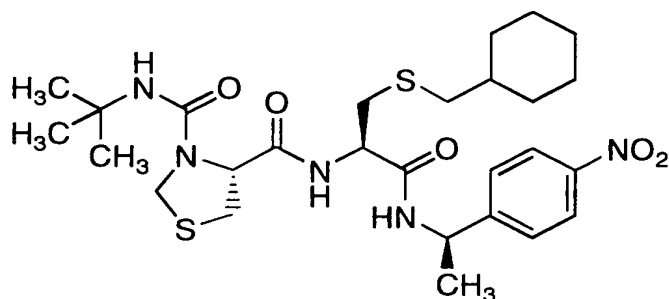
TLC: R_f 0.51 (chloroform : methanol = 19 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.38-7.27 (m,4H), 7.14-7.04 (m,1H), 6.98-6.90 (m,4H), 4.49 (dd,J=7.4, 5.6Hz,1H), 4.45-4.28 (m,2H), 4.19 (d,J=10.2Hz,1H), 4.10-4.02 (m,2H), 3.75-3.67 (m,2H), 3.42 (dd,J=10.7, 2.5Hz,1H), 3.07 (dd,J=10.7, 7.6Hz,1H), 2.96 (dd, J=13.8, 5.6Hz,1H), 2.84 (dd,J=13.8, 7.4Hz,1H), 2.76-2.57 (m,2H), 2.39 (d,J=7.0Hz,2H), 1.90-0.80 (m,13H).

Example 4

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(2R)-N-((1R)-1-(4-nitrophenyl)ethyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-t-butylcarbamoylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



A solution of (2R)-N-((1R)-1-(4-nitrophenyl)ethyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide · hydrochloride (109 mg) prepared by the same procedures described in Reference Example 1 → Reference Example 2 → Reference Example 3 → Reference Example 4 → Reference Example 5, t-butyl isocyanate (0.027 ml) and triethylamine (0.03 ml) in methylene chloride (3 ml) was refluxed overnight. The reaction mixture was washed by 1N HCl, water and saturated solution of sodium chloride, successively, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified with column chromatography on silica gel (ethyl acetate : hexane = 1 : 2) to obtain the compound (86 mg) of the present invention having the following physical data.

TLC: R_f 0.31 (ethyl acetate : hexane = 1 : 1);

NMR(CDCl₃) : δ 8.18-8.11 (2H,m), 7.78 (1H,d,J=7.4Hz), 7.60-7.53 (2H,m), 7.22 (1H,d,J=8.8Hz), 5.20-5.06 (1H,m), 4.75 (1H,q,J=3.2Hz), 4.65 (1H,ddd, J=8.8, 5.6, 3.6Hz) 4.50 (1H,s), 4.43 (1H,d,J=7.4Hz), 4.38 (1H,d,J=7.4Hz), 3.38 (1H, dd,J=12.2, 2.8Hz), 3.29 (1H,dd,J=12.2, 6.2Hz), 3.24 (1H,dd,J=13.6, 4.0Hz), 2.77 (1H, dd,J=13.6, 5.6Hz), 2.23 (1H,dd,J=12.4, 6.6Hz), 2.13 (1H,dd,J=12.4, 7.0Hz), 1.80-0.64 (23H,m).

Example 5~Example 5 (10)

By the same procedure described in Reference Example 1 → Reference

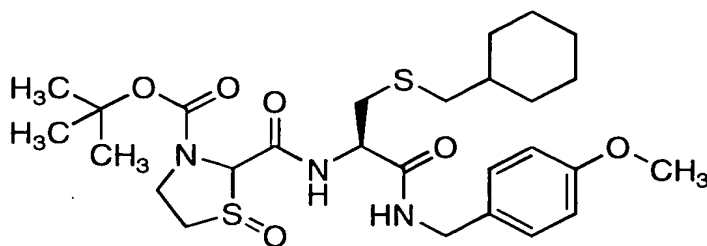
THIS PAGE BLANK (USPTO)

Example 2 → Reference Example 3 → Reference Example 4, the following compounds of the present invention were obtained.

With the proviso that, the compound of Example 1 (4) was prepared by the procedure comprising oxidation after reaction of Reference Example 2.

Example 5

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((2RS)-3-t-butoxycarbonyl-1-oxothiazolidin-2-ylcarbonylamino)propanamide

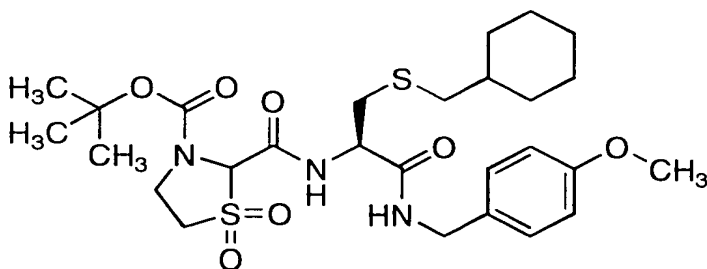


TLC: R_f 0.61, 0.52 (ethyl acetate);

NMR(CD₃OD) : δ 7.22-7.19 (2H,m), 6.87-6.83 (2H,m), 5.56-5.43 (1H,m), 4.53-4.46 (1H,m), 4.35-4.25 (2H,m), 4.18-4.09 (2H,m), 3.76-3.75 (3H,m), 3.36-3.22 (2H,m), 3.10-2.85 (2H,m), 2.79-2.69 (1H,m), 2.46-2.34 (2H,m), 1.86- 0.84 (20H,m).

Example 5 (1)

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((2RS)-3-t-butoxycarbonyl-1,1-dioxothiazolidin-2-ylcarbonylamino)propanamide



TLC: R_f 0.59 (methylene chloride : ethyl acetate = 3 : 1);

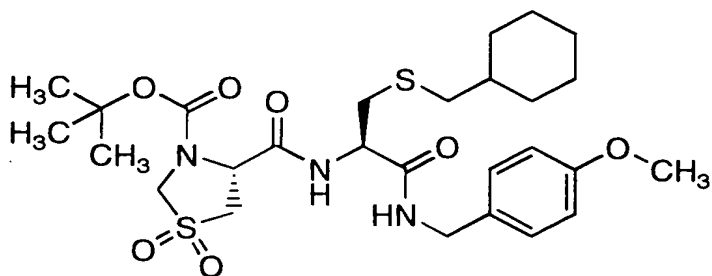
NMR(CD₃OD) : δ 7.25-7.18 (2H,m), 6.87-6.80 (2H,m), 5.16-5.07 (1H,m), 4.58-

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4.50 (1H,m), 4.33-4.30 (2H,m), 4.07-3.96 (1H,m), 3.86-3.68 (1H,m), 3.75 (3H,s), 3.60-3.20 (2H,m), 3.07-2.73 (2H,m), 2.42 (2H,d,J=7.0Hz), 1.89-1.60 (5H,m), 1.50-1.11 (4H,m), 1.46-1.39 (9H,m), 1.01-0.82 (2H,m).

Example 5 (2)

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-t-butoxycarbonyl-1,1-dioxothiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

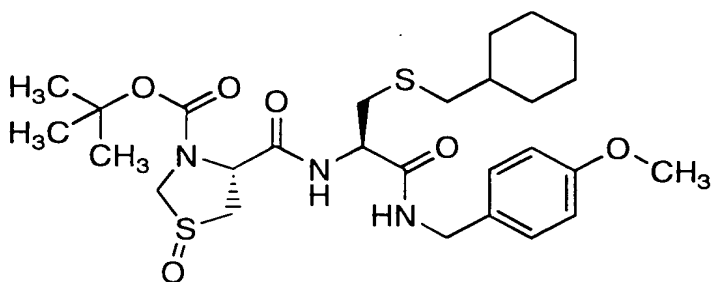


TLC: R_f 0.53 (methylene chloride : ethyl acetate = 3 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.24-7.19 (2H,m), 6.88-6.83 (2H,m), 5.07-4.85 (1H,m), 4.75 (1H,dd,J=12.0, 1.7Hz), 4.49 (1H,t,J=6.8Hz), 4.37-4.30 (3H,m), 3.76 (3H,s), 3.75-3.50 (1H,m), 3.50-3.30 (1H,m), 2.97-2.73 (2H,m), 2.41 (2H,d,J=6.6Hz), 1.87-1.55 (5H,m), 1.50-1.08 (4H,m), 1.47 (9H,s), 1.04-0.81 (2H,m).

Example 5 (3)

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-t-butoxycarbonyl-1-oxothiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



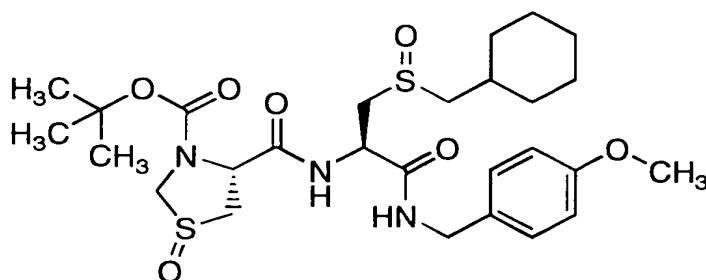
TLC: R_f 0.40 (chloroform : methanol = 19 : 1);

THIS PAGE BLANK (USPTO)

NMR(CD₃OD) : δ 7.23-7.20 (2H,m), 6.87-6.82 (2H,m), 5.13-4.83 (1H,m), 4.70-4.20 (5H,m), 3.76 and 3.75 (3H,s), 3.60-3.30 (2H,m), 3.12-2.72 (2H,m), 2.43-2.38 (2H,m), 1.85-1.60 (5H,m), 1.50-1.09 (4H,m), 1.45 and 1.47 (9H,s), 1.00-0.83 (2H,m).

Example 5 (4)

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylsulfinyl-2-((4R)-3-t-butoxycarbonyl-1-oxothiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

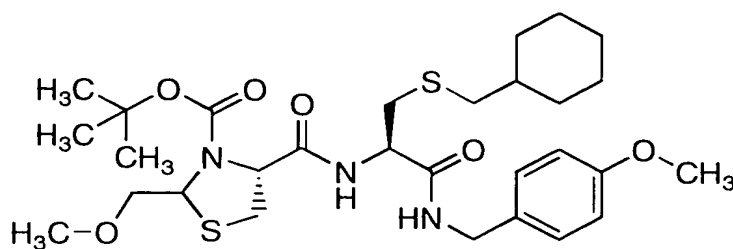


TLC: R_f 0.40 (chloroform : methanol = 14 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.23-7.17 (2H,m), 6.88-6.81 (2H,m), 5.10-4.70 (1H,m), 4.65-4.50 (2H,m), 4.41-4.10 (3H,m), 3.75 (3H,s), 3.67-2.85 (4H,m), 2.85-2.57 (2H,m), 2.02-1.00 (11H,m), 1.48-1.45 (9H,m).

Example 5 (5)

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((2RS, 4R)-3-t-butoxycarbonyl-2-methoxymethylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



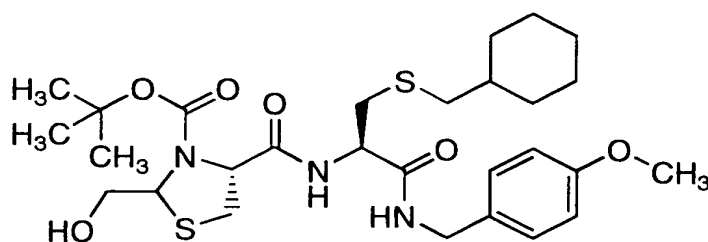
TLC: R_f 0.24 (ethyl acetate : hexane = 2 : 3);

THIS PAGE BLANK (USPTO)

NMR(CD₃OD) : δ 7.26-7.20 (m,2H), 6.88-6.82 (m,2H), 5.26 (t,J=5Hz,1H), 4.57-4.44 (m,2H), 4.38-4.23 (m,2H), 3.84 (dd,J=10, 5Hz,1H), 3.76 (s,3H), 3.58 (dd,J=10, 3Hz,1H), 3.47 (s,3H), 3.35-3.29 (m,2H), 2.97-2.63 (m,2H), 2.41 (bd,J=6Hz,2H), 1.86-1.60 (m,5H), 1.51-1.07 (m,13H), 0.99-0.83 (m,2H).

Example 5 (6)

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((2RS, 4R)-3-t-butoxycarbonyl-2-hydroxymethylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

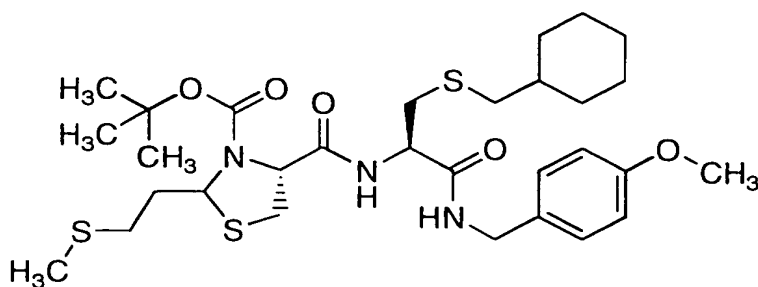


TLC: R_f 0.32 (ethyl acetate : methylene chloride = 1 : 2);

NMR(CDCl₃) : δ 7.75-7.53 (b,1H), 7.25-7.15 (m,3H), 6.83-6.80 (m,2H), 5.30-5.10 (m,1H), 4.70-4.62 (m,1H), 4.62-4.46 (m,1H), 4.46-4.28 (m,2H), 4.20-3.98 (m,1H), 3.79 (s,3H), 3.67 (dd,J=11, 3Hz,1H), 3.39 (dd,J=12, 6Hz,1H), 3.33 (dd,J=12, 8Hz,1H), 3.05-2.85 (b,2H), 2.49-2.32 (m,2H), 1.83-1.57 (m,6H), 1.50-1.30 (m,10H), 1.30-1.03 (m,3H), 1.00-0.81 (m,2H).

Example 5 (7)

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((2RS, 4R)-3-t-butoxycarbonyl-2-(2-methylthioethyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



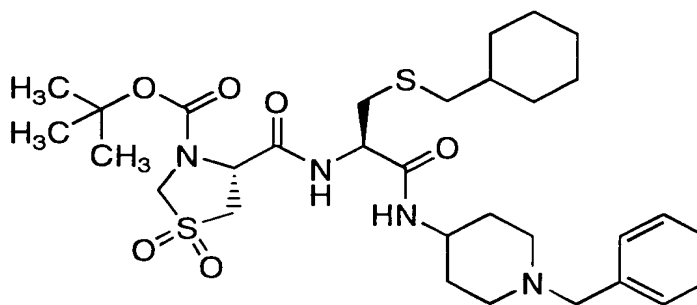
THIS PAGE BLANK (USPTO)

TLC: R_f 0.57 (ethyl acetate : hexane = 1 : 1);

NMR(CDCl₃) : δ 7.35-7.13 (m,4H), 6.88-6.80 (m,2H), 5.28 (dd,J=9, 6Hz,1H), 4.64 (t,J=8Hz,1H), 4.61-4.51 (m,1H), 4.42 (dd,J=15, 6Hz,1H), 4.33 (dd,J=15, 6Hz,1H), 3.78 (s,3H), 3.37-3.29 (m,2H), 3.25-3.10 (m,1H), 2.80 (dd,J=14, 6Hz,1H), 2.69-2.50 (m,2H), 2.48-2.20 (m,3H), 2.12 (s,3H), 2.03-1.87 (m,1H), 1.82-1.55 (m,5H), 1.51-1.33 (m,10H), 1.30-1.03 (m,3H), 1.00-0.78 (m,2H).

Example 5 (8)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-t-butoxycarbonyl-1,1-dioxothiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



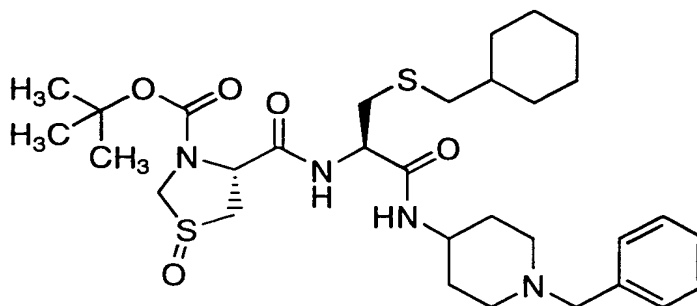
TLC: R_f 0.33 (chloroform : methanol = 19 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.35-7.20 (m,5H), 5.07-4.86 (m,1H), 4.74 (dd,J=11.8, 1.6Hz,1H), 4.43 (t,J=7.0Hz,1H), 4.34 (d,J=11.8Hz,1H), 3.74-3.56 (m,2H), 3.55 (s,2H), 3.50-3.35 (m,1H), 2.95-2.70 (m,4H), 2.45 (d,J=6.6Hz,2H), 2.26-2.08 (m,2H), 1.92-0.83 (m,15H), 1.48 (m,9H).

Example 5 (9)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-t-butoxycarbonyl-1-oxothiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

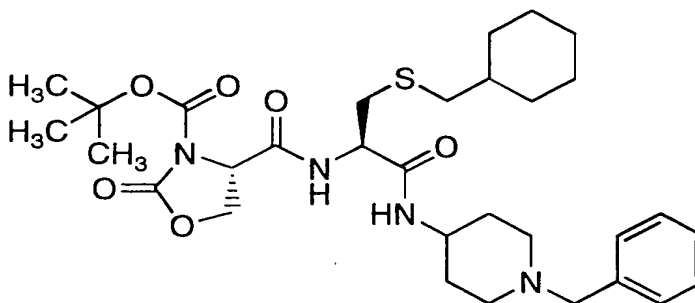


TLC: R_f 0.40 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.35-7.20 (m,5H), 5.16-4.90 (m,1H), 4.70-4.18 (m,3H), 3.74-3.40 (m,3H), 3.52 (s,2H), 3.20-2.70 (m,4H), 2.47-2.40 (m,2H), 2.23-2.04 (m,2H), 1.93-0.80 (m,15H), 1.50 (s,9H).

Example 5 (10)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-((4S)-3-t-butoxycarbonyl-2-oxooxazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



TLC: R_f 0.28 (methanol : chloroform = 1 : 19);

NMR(CDCl₃) : δ 7.32-7.25 (m,5H), 7.19 (d,J=6.9Hz,1H), 6.46 (d,J=8.1Hz,1H), 4.70 (dd,J=8.4, 5.4Hz,1H), 4.50-4.37 (m,3H), 3.86-3.72 (m,1H), 3.51 (s,2H), 2.95 (dd,J=14.1, 4.8Hz,1H), 2.82-2.78 (m,2H), 2.69 (dd,J=13.8, 8.1Hz,1H), 2.54 (dd,J=12.9, 6.9Hz,1H), 2.47 (dd,J=12.9, 6.9Hz,1H), 2.20-2.13 (m,2H), 1.96-1.38 (m,19H), 1.32-1.06 (m,3H), 1.02-0.84 (m,2H).

Example 6~Example 6 (2)

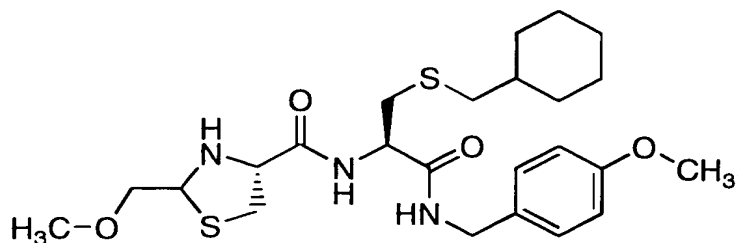
By the same procedures described in Reference Example 5 → Reference

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Example 6, using compounds prepared in Example 5 (5)~Example 5 (7), the following compounds of the present invention were obtained.

Example 6

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((2RS, 4R)-2-methoxymethylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

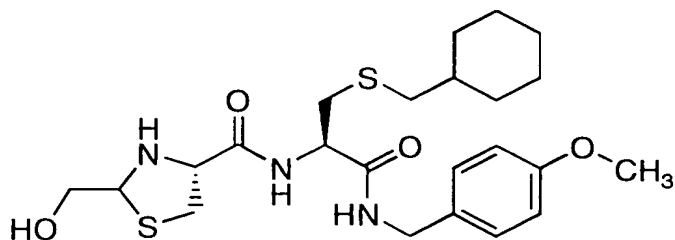


TLC: Rf 0.42 and 0.38 (methanol : methylene chloride = 1 : 19);

NMR(CD₃OD) : δ 7.25-7.18 (m,2H), 6.89-6.83 (m,2H), 4.77 and 4.72 (t,J=6Hz,1H), 4.54-4.45 (m,1H), 4.34 (d,J=15Hz,1H), 4.30 (d,J=15Hz,1H), 4.26-4.20 (m) and 4.02 (t,J=6Hz)(1H), 3.76 (s,3H), 3.64-3.45 (m,2H), 3.40 and 3.39 (s,3H), 3.29-3.15 (m,1H), 3.09-3.00 (m,1H), 2.98-2.77 (m,2H), 2.43-2.37 (m,2H), 1.86-1.60 (m,5H), 1.50-1.34 (m,1H), 1.34-1.06 (m,3H), 0.99-0.84 (m,2H).

Example 6 (1)

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((2RS, 4R)-2-hydroxymethylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



TLC: Rf 0.39 (methanol : methylene chloride = 1 : 19);

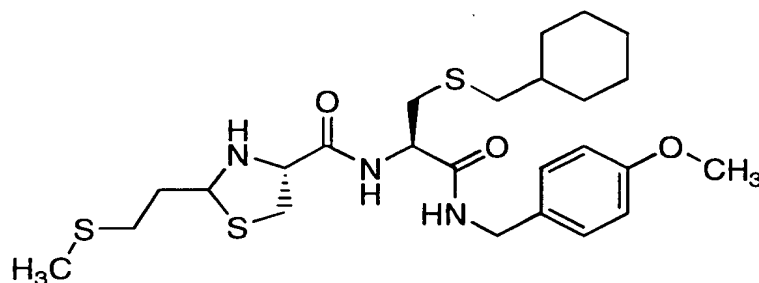
NMR(CD₃OD) : δ 7.26-7.18 (m,2H), 6.90-6.83 (m,2H), 4.70 (t,J=5Hz) and 4.63

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(t,J=6Hz)(1H), 4.53-4.46 (m,1H), 4.34 (d,J=15Hz,1H), 4.29 (d,J=15Hz,1H), 4.26-4.21 (m) and 4.03 (t,J=8Hz)(1H), 3.76 (s,3H), 3.75-3.56 (m,2H), 3.28-3.14 (m,1H), 3.05 (dd,J=10, 7Hz,1H), 2.97-2.88 (m,1H), 2.86-2.76 (m,1H), 2.39 and 2.41 (d,J=7Hz,2H), 1.83-1.57 (m,5H), 1.50-1.30 (m,1H), 1.30-1.03 (m,3H), 1.00-0.81 (m,2H).

Example 6 (2)

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((2RS, 4R)-2-(2-methylthioethyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



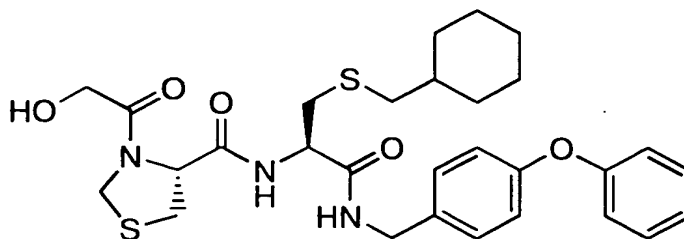
TLC: R_f 0.31 (methanol : methylene chloride = 1 : 99);

NMR(CD₃OD) : δ 7.25-7.18 (m,2H), 6.90-6.83 (m,2H), 4.65 (t,J=6Hz,1H), 4.58-4.45 (m,1H), 4.39-4.25 (m,2H), 4.30-4.25 (m) and 3.92 (t,J=8Hz)(1H), 3.77 (s,3H), 3.41-2.78 (m,4H), 2.71-2.58 (m,2H), 2.39 and 2.41 (d,J=7Hz,2H), 2.23-2.08 (m,1H), 2.10 (s,3H), 2.05-1.92 (m,1H), 1.86-1.58 (m,5H), 1.50-1.34 (m,1H), 1.34-1.06 (m,3H), 1.00-0.84 (m,2H).

Example 7

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-hydroxymethylcarbonylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

THIS PAGE BLANK (USPTO)



A compound prepared in Example 1 (5) (185 mg) was dissolved into methanol (10 ml). Thereto, an aqueous solution of 1N-NaOH (0.4 ml) was added. The mixture was stirred for 2.5 hours at room temperature. The reaction mixture was centrifuged by addition of 1N HCl and concentrated. To the residue, water was added. The mixture was concentrated by methylene chloride. The extract was washed by saturated solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to obtain the compound (172 mg) of the present invention having the following physical data.

TLC: R_f 0.41 (chloroform : methanol = 19 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.37-7.29 (m,4H), 7.13-7.04 (m,1H), 7.00-6.89 (m,4H), 4.95-4.14 (m,8H), 3.43-3.30 (m,1H), 3.23-3.08 (m,1H), 2.97 (dd,J=13.8, 6.3Hz,1H), 2.79 (dd,J=13.8, 7.8Hz,1H), 2.44-2.40 (m,2H), 1.90-0.80 (m,11H).

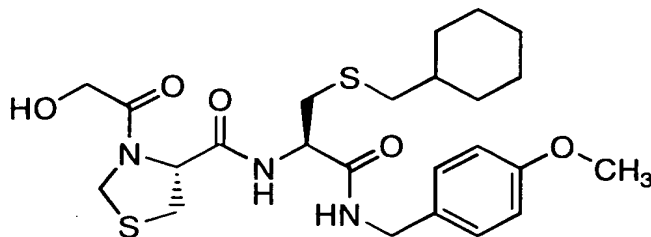
Example 7 (1)~Example 7 (2)

By the same procedure described in Example 7, using compounds prepared in Example 1 (2) and Example 1 (4), the following compounds of the present invention were obtained.

Example 7 (1)

(2R)-N-(4-methoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-hydroxymethylcarbonylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

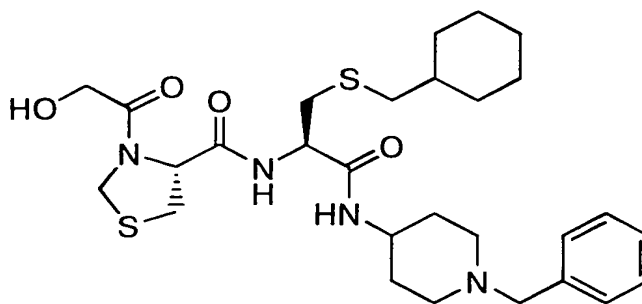


TLC: R_f 0.51 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.24-7.21 (2H,m), 6.86-6.83 (2H,m), 4.86-4.45 (4H,m), 4.40-4.10 (4H,m), 3.76 (3H,s), 3.45-2.92 (3H,m), 2.81-2.71 (1H,m), 2.42-2.39 (2H,m), 1.85-1.60 (5H,m), 1.50-1.08 (4H,m), 0.99-0.84 (2H,m).

Example 7 (2)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-hydroxymethylcarbonylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



TLC: R_f 0.48 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.35-7.20 (m,5H), 4.90-4.00 (m,6H), 3.75-3.53 (m,1H), 3.53 (s,2H), 3.45-2.66 (m,6H), 2.43 (d,2H,J=6.8Hz), 2.20-2.05 (m,2H), 1.90-0.80 (m,15H).

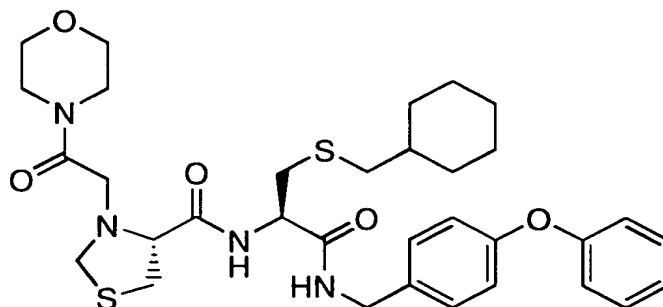
Example 8~Example 8 (1)

By the same procedure described in Example 2, using compounds prepared in Example 3 and 3 (7), the following compounds of the present invention were obtained.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Example 8

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(morpholin-4-ylcarbonylmethyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide

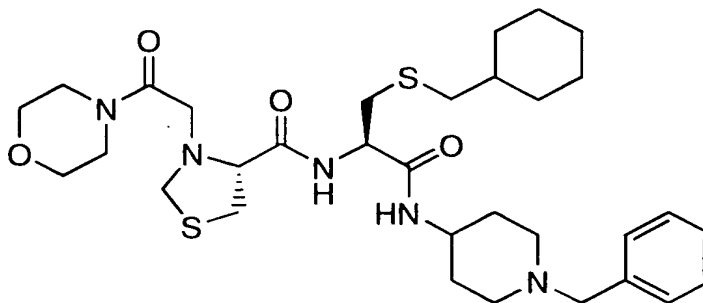


TLC: R_f 0.41 (chloroform : methanol = 19 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.38-7.23 (m, 4H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.99-6.87 (m, 4H), 4.55 (dd, J=7.6, 5.3Hz, 1H), 4.43 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.35 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.25 (d, J=10.5Hz, 1H), 4.06 (d, J=10.5Hz, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.72-3.42 (m, 10H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.20 (dd, J=11.0, 8.0Hz, 1H), 3.00 (dd, J=13.8, 5.3Hz, 1H), 2.90 (dd, J=13.8, 7.6Hz, 1H), 2.40 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.90-0.80 (m, 11H).

Example 8 (1)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(piperidin-1-ylcarbonylmethyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



TLC: R_f 0.48 (chloroform : methanol = 9 : 1);

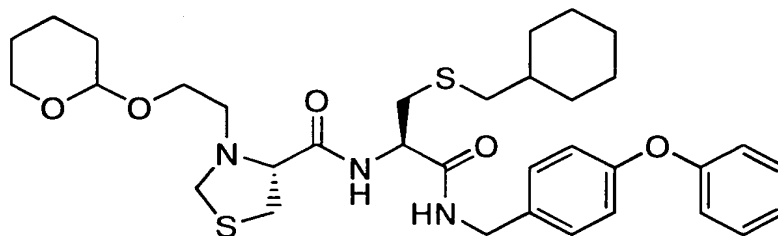
NMR(CD₃OD) : δ 7.35-7.20 (m, 5H), 4.46 (dd, J=7.5, 5.0Hz, 1H), 4.25 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.07 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.76-3.48 (m, 11H), 3.51

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(s,2H), 3.37 (dd,J=11.0, 3.4Hz,1H), 3.18 (dd,J=11.0, 8.0Hz,1H), 2.99-2.77 (m,4H), 2.42 (d,J=7.0Hz,2H), 2.20-2.04 (m,2H), 1.90-0.80 (m,15H).

Example 9

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide



A compound prepared in Example 3 (8) (165 mg) and dihydropyran (68 mg) were dissolved into anhydrous tetrahydrofuran (6 ml). Thereto, p-toluene sulfonic acid (63 mg) and pyridium p-toluene sulfonate (amount of catalyst) were added. The mixture was stirred for 3.5 hours at room temperature. To the reaction mixture, triethylamine (a few drops) was added. The mixture was concentrated. The residue was purified with column chromatography on silica gel (chloroform : methanol = 50 : 1) to obtain the compound (70 mg) of the present invention having the following physical data.

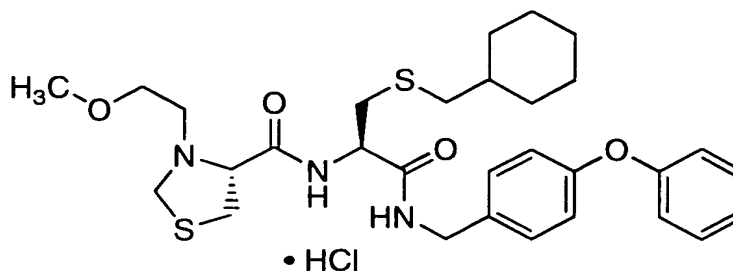
TLC: R_f 0.39 (chloroform : methanol = 19 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.38-7.25 (m,4H), 7.14-7.05 (m,1H), 6.98-6.90 (m,4H), 5.16-5.09 (m,1H), 4.52-4.45 (m,1H), 4.37 (s,2H), 4.26-4.08 (m,3H), 4.00-3.50 (m,4H), 3.46-3.35 (m,1H), 3.14-2.70 (m,5H), 2.40 (d,J=7.0Hz,2H), 2.00-0.80 (m,17H).

Example 10

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(2-methoxyethyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide · hydrochloride

THIS PAGE BLANK (USPTO)



A compound prepared in Example 3 (10) (45 mg) was dissolved into ethyl acetate (2 ml). Thereto, a solution of 4N HCl-ethyl acetate (0.05 ml) was added. The mixture was stirred at room temperature. The solvent was distilled off. The residue was washed by a mixture solvent of ethyl acetate and hexane to obtain the compound (30 mg) having the following physical data.

TLC: R_f 0.53 (chloroform : methanol = 19 : 1);

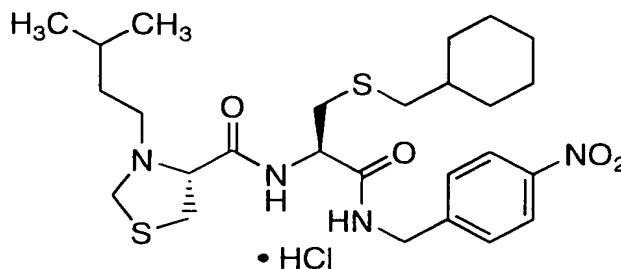
NMR(CD₃OD) : δ 7.38-7.25 (m,4H), 7.14-7.05 (m,1H), 6.97-6.88 (m,4H), 4.70 (d,J=10.2Hz,1H), 4.57-4.49 (m,2H), 4.39-4.34 (m,3H), 3.72-3.25 (m,6H), 3.35 (s,3H), 2.95 (dd,J=13.5, 6.3Hz,1H), 2.80 (dd,J=13.5, 8.0Hz,1H), 2.45 (d, J=6.6Hz,2H), 1.90-0.80 (m,11H).

Example 10 (1)~Example 10 (2)

By the same procedure described in Example 10 using compounds prepared in Example 3 (1) and Example 8, the following compounds of the present invention were obtained.

Example 10 (1)

(2R)-N-(4-nitrobenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(3-methylbutyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide • hydrochloride



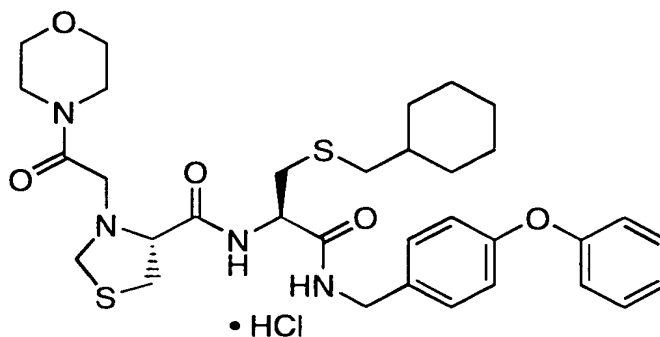
THIS PAGE BLANK (USPTO)

TLC: R_f 0.60 (ethyl acetate : hexane = 1 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 8.24-8.15 (2H,m), 7.59-7.51 (2H,m), 4.74 (1H,d,J=10.2Hz), 4.62 (1H,dd,J=8.8, 5.8Hz), 4.51 (2H,s), 4.47-4.43 (1H,m) 4.37 (1H,d,J=10.2Hz), 3.67 (1H,dd,J=12.0, 8.0Hz), 3.49-3.22 (3H,m), 3.00 (1H,dd,J=13.6, 5.6Hz), 2.81 (1H, dd,J=13.6, 8.8Hz), 2.48 (2H,d,J=7.0Hz), 1.90-0.84 (20H,m).

Example 10 (2)

(2R)-N-(4-phenoxybenzyl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(morpholin-4-ylcarbonylmethyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide • hydrochloride



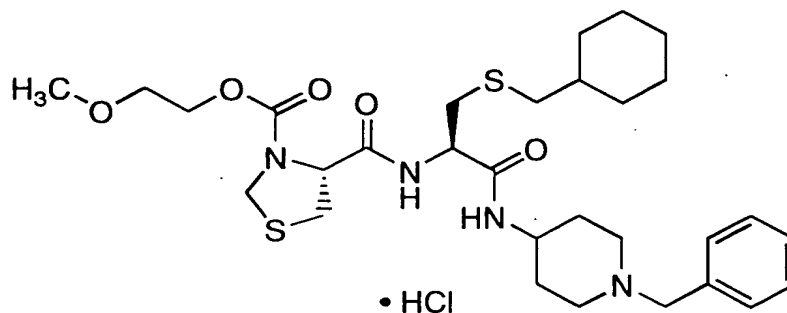
TLC: R_f 0.37 (methylene chloride : methanol = 19 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.36-7.28 (m,4H), 7.12-7.06 (m,1H), 6.97-6.89 (m,4H), 4.60-4.52 (m,2H), 4.43-4.31 (m,4H), 4.20 (d,J=16.5Hz,1H), 4.16 (d,J=16.5Hz,1H), 3.73-3.32 (m,10H), 2.96 (dd,J=13.8, 6.3Hz,1H), 2.89 (dd,J=13.8, 7.8Hz,1H), 2.43 (d,J=6.6Hz,2H), 1.83-1.59 (m,5H), 1.50-1.36 (m,1H), 1.30-1.08 (m,3H), 0.98-0.86 (m,2H).

Example 11

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(2-methoxyethoxycarbonyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide • hydrochloride

THIS PAGE BLANK (USPTO)

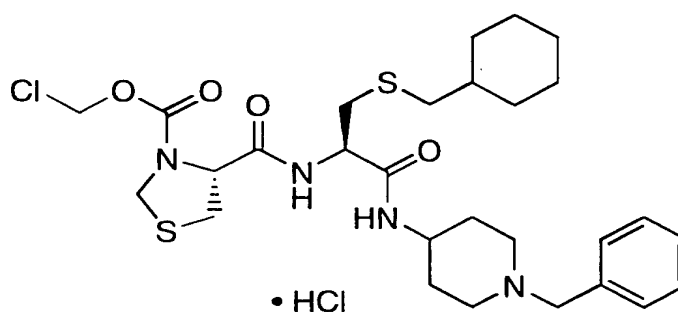


TLC: R_f 0.58 (methanol : chloroform = 1 : 9);

NMR(CD₃OD) : δ 7.38-7.24 (m, 5H), 4.71-4.42 (m, 4H), 4.27 (br. s, 2H), 3.74-3.52 (m, 5H), 3.38 (dd, J=12.3, 7.5 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.17 (dd, J=12.3, 4.8 Hz, 1H), 2.96-2.92 (m, 3H), 2.77 (dd, J=13.5, 8.1 Hz, 1H), 2.44 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 4H), 1.76-1.36 (m, 6H), 1.34-1.08 (m, 3H), 1.02-0.86 (m, 2H).

Example 11 (1)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-chloromethoxycarbonylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide • hydrochloride



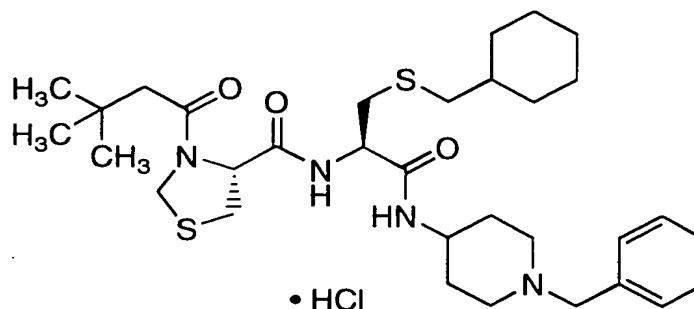
TLC: R_f 0.53 (methanol : chloroform = 1 : 9);

NMR(CD₃OD) : δ 7.41-7.23 (m, 5H), 5.89-5.79 (m, 2H), 4.71-4.66 (m, 2H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.44 (t, J=6.6 Hz, 1H), 3.77-3.52 (m, 3H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.17 (dd, J=12.0, 4.5 Hz, 1H), 3.01-2.68 (m, 4H), 2.44 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.36-2.12 (m, 2H), 1.94-1.08 (m, 12H), 1.01-0.85 (m, 3H).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Example 11 (2)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(3,3-dimethylbutyryl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide • hydrochloride

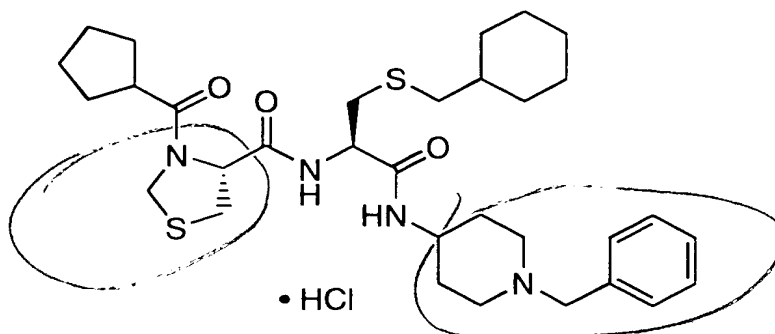


TLC: R_f 0.52 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR(DMSO-*d*₆, 100°C) : δ 11.01-10.73 (br, 1H), 8.03-7.73 (br, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.44-7.43 (m, 3H), 4.88 (dd, *J*=7.5, 4.0 Hz, 1H), 4.83 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.57-4.35 (br, 2H), 4.32-4.15 (br, 2H), 4.02-3.71 (br, 1H), 3.36-3.24 (br, 3H), 3.14-2.92 (m, 3H), 2.87-2.79 (br, 2H), 2.43 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.33-1.86 (br, 6H), 1.77-1.59 (m, 5H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.26-0.89 (m, 14H).

Example 11 (3)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-cyclopentylcarbonylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide • hydrochloride



TLC: R_f 0.57 (chloroform : methanol = 9 : 1);

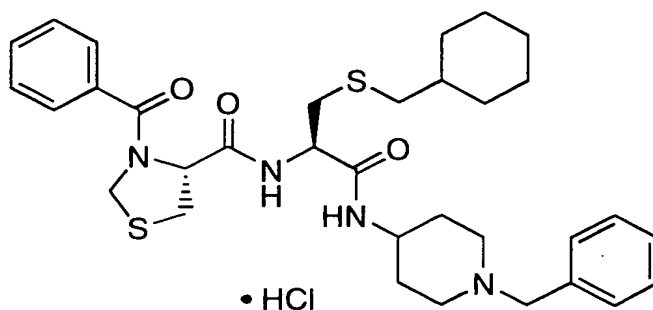
NMR(CD₃OD) : δ 7.53-7.47 (m, 5H), 4.90-4.65 (m, 2H), 4.60-4.37 (m, 2H), 4.31

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(s,2H), 4.06-3.83 (m,1H), 3.60-3.00 (m,5H), 3.00-2.80 (m,2H), 2.44 (d,J=7.0Hz,2H), 2.20-2.00 (m,2H), 2.00-1.50 (m,16H), 1.50-1.40 (m,1H), 1.38-1.12 (m,4H), 1.00-0.90 (m,2H).

Example 11 (4)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-benzoylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide · hydrochloride



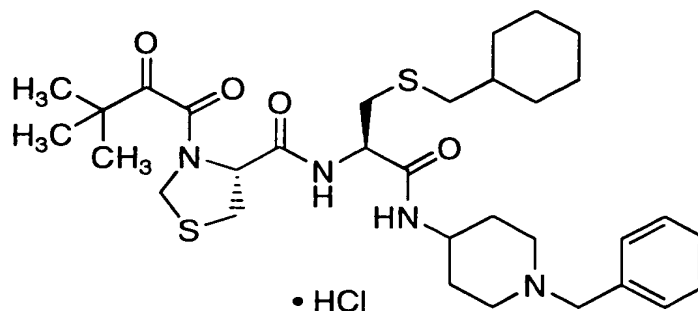
TLC: R_f 0.57 (chloroform : methanol = 9 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.70-7.30 (m,10H), 5.00-4.60 (m,3H), 4.40 (t,J=6.8Hz,1H), 4.35-4.15 (m,2H), 4.14-3.85 (m,1H), 3.60-2.70 (m,8H), 2.44 (d,J=7.0Hz,2H), 2.20-1.90 (m,2H), 1.90-1.73 (m,3H), 1.73-1.60 (m,3H), 1.50-1.40 (m,1H), 1.37-1.10 (m,4H), 1.00-0.88 (m,2H).

Example 12

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-((4R)-3-(3,3-dimethyl-1,2-dioxobutyl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide · hydrochloride

THIS PAGE BLANK (USPTO)



A solution of a compound prepared in Example 1 (13) (400 mg) in tetrahydrofuran (5 ml) was cooled to -78°C . Thereto, t-butyl magnesium chloride (1.0 ml, 2.0M in tetrahydrofuran) was added. The mixture was stirred for 2 hours at -78°C , and then for 30 minutes at room temperature. The reaction mixture was quenched by saturated solution of ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. The extract was washed by saturated solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified with column chromatography on silica gel (ethyl acetate : hexane = 2 : 1 \rightarrow 3 : 1). The purified product was dissolved into ethyl acetate. Thereto, a solution of 4N HCl-ethyl acetate was added. The mixture was concentrated. The residue was washed by diethyl ether to obtain the compound (184.9 mg) of the present invention having the following physical data.

TLC: R_f 0.24 (ethyl acetate : hexane = 3 : 1);

NMR(CD₃OD) : δ 7.58-7.43 (m,5H), 4.92-4.76 (m,1H), 4.60-4.51 (m,2H), 4.44-4.35 (m,1H), 4.31 (s,2H), 4.02-3.84 (m,1H), 3.60-3.00 (m,6H), 2.96-2.70 (m,2H), 2.48-2.41 (m,2H), 2.22-2.02 (m,2H), 1.90-1.61 (m,7H), 1.55-1.35 (m,1H), 1.35-1.01 (m,12H), 1.04-0.87 (m,2H).

Example 13~Example 13 (2)

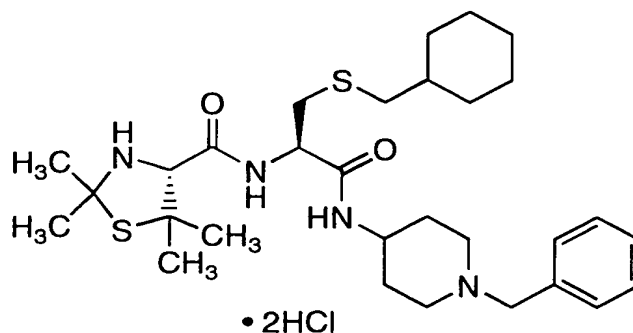
By the same procedures described in Example 5 \rightarrow Example 10, the following compounds of the present invention were obtained.

Example 13

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-((4R)-2,2,5,5-

THIS PAGE BLANK (USPTO)

tetramethylthiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide • 2hydrochloride

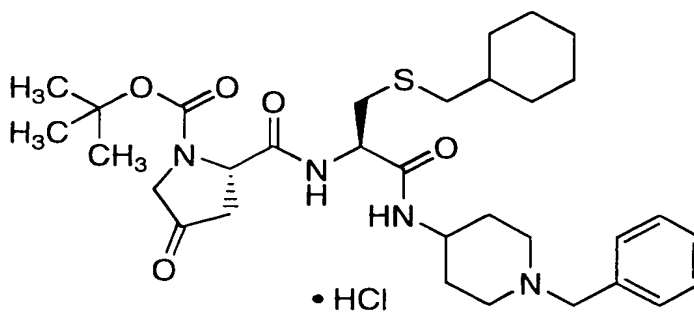


TLC: R_f 0.38 (methylene chloride : methanol = 93 : 7);

NMR(CD₃OD) : δ 7.60-7.45 (m,5H), 4.66-4.49 (m,2H), 4.41 and 4.31 (s,2H), 4.12-4.05 and 3.97-3.85 (m,1H), 3.56-3.46 and 3.42-3.23 (m,2H), 3.42-3.23 and 3.17-3.05 (m,2H), 3.02-2.79 (m,2H), 2.53 and 2.48 (d,J=7Hz,2H), 2.18-2.02 (m,2H), 1.95-1.60 (m,16H), 1.53-1.37 (m,4H), 1.35-1.09 (m,3H), 1.05-0.88 (m,2H).

Example 13 (1)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-((2S)-1-t-butoxycarbonyl-4-oxopyrrolidin-2-ylcarbonylamino)propanamide • hydrochloride



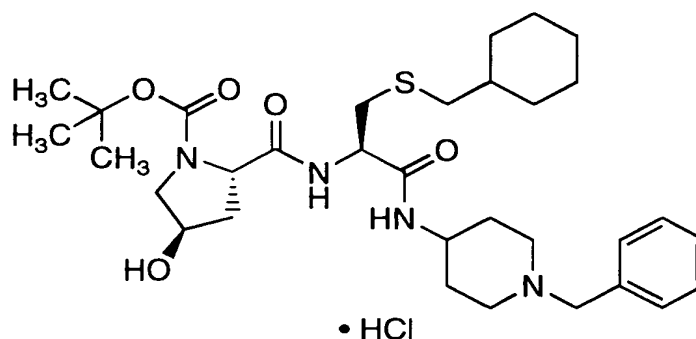
TLC: R_f 0.34 (methanol : chloroform = 1 : 19);

NMR(CD₃OD) : δ 7.55-7.45 (m,5H), 4.72 (dd,J=9.9, 6.0Hz,1H), 4.39-4.28 (m,3H), 4.02-3.74 (m,3H), 3.58-2.66 (m,7H), 2.55-2.38 (m,3H), 2.18-0.86 (m,24H).

Example 13 (2)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-((2S, 4R)-1-*t*-butoxycarbonyl-4-hydroxypyrrolidin-2-ylcarbonylamino)propanamide • hydrochloride



TLC: R_f 0.34 (methanol : chloroform = 1 : 9);

NMR(CD₃OD) : δ 7.56-7.46 (m,5H), 4.43-4.25 (m,5H), 3.99-3.84 (m,1H), 3.62-3.44 (m,4H), 3.24-3.04 (m,2H), 2.91-2.70 (m,2H), 2.47-2.41 (m,2H), 2.28-1.08 (m,22H), 1.04-0.86 (m,2H).

[Formulation Example]

Formulation Example 1

The following compounds were admixed in conventional method and punched out to obtain 100 tablets each containing 50 mg of active ingredient.

- (2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(3,3-dimethylbutyryl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide5.0 g
- Carboxymethylcellulose calcium (disintegrating agent)0.2 g
- Magnesium stearate (lubricating agent)0.1 g
- Micro crystalline cellulose4.7 g

Formulation Example 2

The following components were admixed in a conventional method, and the solution was sterilized in a conventional method, placed 5 ml portions into ampoules and freeze-dried in a conventional method to obtain 100 ampoules each

THIS PAGE BLANK (USPTO)

containing 20 mg of active ingredient.

- (2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-((4R)-3-(3,3-dimethylbutyryl)thiazolidin-4-ylcarbonylamino)propanamide2.00 g
- Mannitol20 g
- Distilled water500 ml

THIS PAGE BLANK (USPTO)